

N° D'ORDRE :

52

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Pierre VIÈLES

Chargé des fonctions de Chef de Travaux de Chimie
à la Faculté des Sciences de Montpellier.

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ACIDES DILACTYLIQUES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le novembre 1934 devant la Commission d'examen

MM. GODECHOT.....	<i>Président.</i>
CABANNES.....	} <i>Examineurs.</i>
GAY.....	

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1934

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Pierre VIÈLES

Chargé des fonctions de Chef de Travaux de Chimie
à la Faculté des Sciences de Montpellier.

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ACIDES DILACTYLIQUES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le novembre 1934 devant la Commission d'examen

MM. GODECHOT.....	<i>Président.</i>
CABANNES	} <i>Examineurs.</i>
GAY.....	

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1934

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

MM.

Doyen MARCEL GODECHOT, Professeur de Chimie.

Doyen honoraire. DAUTHEVILLE.

Professeurs honoraires { FABRY, DUBOSCQ, CURIE, FLAHAUT,
BEAULARD DE LENAIZAN et BATAILLON.

Maîtres de Conférences honoraires. . VOULMIER et DE ROUVILLE.

<i>Professeurs.</i>	{	JOSEPH BLAYAC	Géologie.
		E. TURRIERE	Mécanique rationnelle.
		P. HUMBERT	Mathématiques pures.
		ED. CHATTON	Zoologie.
		J. PAVILLARD	Botanique.
		JEAN CABANNES	Physique.
		LÉON GAY	Chimie.
		G. REBOUL	Physique.
J. SOULA	Mathématiques.		
J. CARRIERE	Chimie.		
R. JACQUES	Mathématiques.		
J. DURAND	Chimie.		

Maîtres de Conférences { CH. BOUHET. Minéralogie.
PAUL MATHIAS Zoologie.

Secrétaire. G. DONAT.

Secrétaire honoraire L. DUBOIS.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON MAITRE

Monsieur le PROFESSEUR GODECHOT
Doyen de la Faculté des Sciences de Montpellier

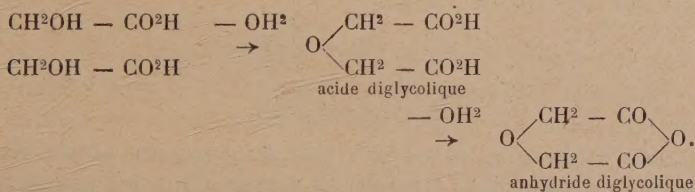
Hommage respectueux et reconnaissant.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ACIDES DILACTYLIQUES

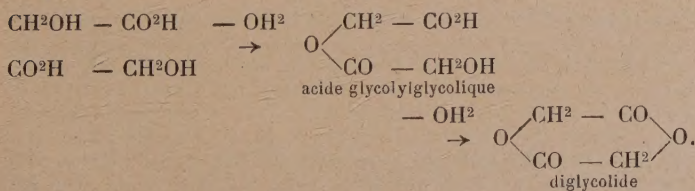
Par PIERRE VIEËLES

INTRODUCTION

L'élimination d'une molécule d'eau entre les hydroxyles de deux molécules d'hydroxy-acides, conduit à des diacides à fonction éther-oxyde, dont le type le plus simple est l'*acide diglycolique*, connu depuis fort longtemps. Ces diacides peuvent encore perdre une molécule d'eau en donnant les anhydrides correspondants. Ainsi, à partir de l'acide glycolique, on a la suite des réactions :



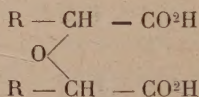
Ce mode de déshydratation des acides-alcools est à rapprocher de celui par estérification, qui conduit de la même façon, à partir de l'acide glycolique, aux composés suivants, respectivement isomères des précédents :



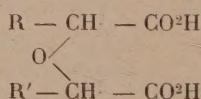
Dans les deux cas, le produit final est un composé hétérocyclique. Mais, alors que l'acide glycolyglycolique et ses homologues sont si instables que l'on n'a pas pu les obtenir à l'état pur, l'acide diglycolique, au contraire et ses homologues, constituent une classe de diacides parfaitement bien définis et stables.

Ces derniers peuvent être obtenus par la méthode générale de préparation des éthers-oxydes, qui s'applique très commodément aux esters d'acides-alcools, comme l'ont montré Jungfleisch et Godchot. Ces auteurs ont ainsi préparé l'acide diglycolique par l'action du glycolate d'éthyle sodé sur le monochloracétate d'éthyle et, ensuite, par le même procédé, toute une série d'homologues ⁽¹⁾.

Cette méthode fournit évidemment à volonté, les dérivés symétriques comme



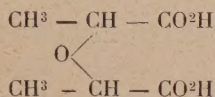
ou non symétriques comme



Les homologues monosubstitués possèdent un atome de carbone asymétrique (abstraction faite de ceux qui peuvent exister dans le radical R) et sont dédoublables. Les acides disubstitués renferment deux atomes de carbone asymétriques et doivent exister sous deux variétés diastéréoisomères, toutes deux dédoublables, si R est différent de R', et dont l'une est inactive par nature, dans le cas contraire.

⁽¹⁾ Les acides suivants ont été obtenus : diglycolique, méthylidiglycolique, $\alpha\alpha$, diméthylidiglycolique (dilactylique) α éthyl α_1 méthylidiglycolique, $\alpha\alpha$ diméthyl α_1 méthylidiglycolique, α isopropyl α_1 méthylidiglycolique, JUNGFLEISCH et GODCHOT, *C. R. Ac. Sc.*, **144** (1907), 979 ; **145** (1907), 70 ; **146** (1908), 26 ; α phényldiglycolique, α méthyl α_1 phényldiglycolique, $\alpha\alpha_1$ diphényldiglycolique, GODCHOT, *C. R. Ac. Sc.*, **177** (1923), 1224.

Sur les conseils de M. le Professeur Godchot, Doyen de la Faculté des Sciences de Montpellier, j'ai entrepris l'étude détaillée des différentes variétés de l'un de ces acides : l'acide *diméthyl diglycolique symétrique* ou *dilactylique* ⁽¹⁾ :



Les acides dilactyliques présentent, en effet un cas relativement simple au point de vue des stéréoisoméries ; en outre, ils dérivent du plus important des hydroxy-acides, l'acide lactique et, pour cette raison, leur étude était déjà sérieusement avancée, à la suite des travaux de Jungfleisch.

Il pouvait donc paraître intéressant de reprendre et de continuer ces recherches en vue de comparer les propriétés et la stabilité des divers isomères et aussi d'obtenir les variétés optiquement actives. Enfin il y a lieu de penser, étant donné les grandes analogies constatées déjà entre les divers homologues de l'acide diglycolique, que les résultats généraux de cette étude particulière des acides dilactyliques doivent être, à très peu près, valables pour les autres termes symétriques de la série, qui, à l'exception de l'acide diglycolique lui-même, n'ont pas fait jusqu'à présent l'objet de recherches très approfondies. Ce travail a été entièrement effectué à l'Institut chimique de la Faculté des Sciences de Montpellier. M. le Doyen Godchot qui m'a accueilli dans son laboratoire, en a mis toutes les ressources à mon entière disposition. Mais j'ai eu surtout l'inappréciable privilège de bénéficier à chaque instant de ses conseils éclairés et de ses encouragements ; qu'il me soit donc permis d'exprimer respectueusement ici à ce Maître éminent mes remerciements les plus sincères et mes sentiments de profonde reconnaissance.

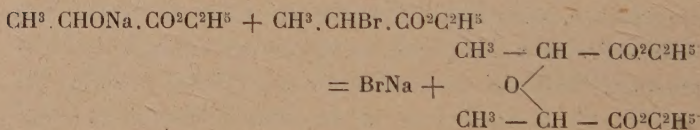
(1) ou oxyde de propyl₂ oïque.

CHAPITRE PREMIER

RÉSUMÉ DES TRAVAUX ANTÉRIEURS SUR L'ACIDE DILACTYLIQUE

En 1865, Wurtz et Friedel ⁽¹⁾ signalent que, par chauffage à 280° du lactate de calcium, ils obtiennent un sel répondant à la formule $C^6H^8O^5Ca$, qu'ils appellent *dilactate de calcium*, mais ne retirent pas l'acide correspondant. Longtemps après, Tanatar et Tschelebiew ⁽²⁾ préparent à nouveau le dilactate de calcium de la même façon et extraient l'acide fondant à 105°-107°; ils en décrivent quelques sels ainsi que l'ester méthylique (à partir de l'iodure de méthyle et du sel d'argent).

En 1907, Jungfleisch et Godchot ⁽³⁾ cherchent à remplacer le procédé à partir du lactate de calcium, par trop défectueux, et obtiennent, avec un excellent rendement, le dilactylate diéthylique, en faisant agir l' α bromopropionate d'éthyle sur le lactate d'éthyle sodé, conformément à la réaction :



Cet ester, saponifié par la soude alcoolique à l'ébullition, fournit un sel de sodium qui, décomposé par l'acide sulfurique, conduit à l'acide dilactylique. Par distillation dans le

⁽¹⁾ *Ann. Chim. et Phys.* [3], 63 (1865), 114.

⁽²⁾ *Journ. Soc. Phys.-chim. russe*, 22 (1890), 107.

⁽³⁾ *C. R. Ac. Sc.*, 144 (1907), 979.

vide de cet acide, ils obtiennent l'anhydride ; en traitant par l'ammoniaque le dilactylate d'éthyle, ils préparent la dilactyldiamide, puis, par chauffage de cette dernière, la dilactylimide.

Ensuite, les mêmes auteurs ⁽¹⁾ montrent que l'acide dilactylique ainsi obtenu doit pouvoir être dédoublé par les alcaloïdes, car les différentes fractions de cristallisation des sels de brucine ont des pouvoirs rotatoires différents ; en outre, en faisant agir l' α bromopropionate d'éthyle racémique sur le lactate d'éthyle lévogyre sodé, ils obtiennent un ester dilactylique actif $[\alpha]_D = -40^0$ et, par saponification de ce dernier, un sel de sodium $[\alpha]_D = -20^0$.

Plus tard, Jungfleisch ⁽²⁾ démontre que l'acide dilactylique retiré du dilactylate diéthylique est, en réalité, un mélange des deux stéréoisomères prévisibles : un acide dédoublable ($d + l$) et un inactif par nature (i). En effet, par cristallisation fractionnée du dilactylate de magnésium, il observe la séparation successive de deux sels différents : l'un, $C^6H^8O^5Mg \cdot 6OH^2$, le plus abondant, est le sel ($d + l$), car l'acide correspondant donne des sels de brucine à pouvoirs rotatoires variables par cristallisation fractionnée ; l'autre sel, de composition $C^6H^8O^5Mg \cdot 3OH^2$, correspond à l'acide indédoublable. Jungfleisch a donc réussi à obtenir les deux acides dilactyliques inactifs ($d + l$) et (i), mais n'a isolé ni les acides ni aucun de leurs dérivés à l'état actif pur, ceux mentionnés ci-dessus étant souillés d'isomères (i).

Wyrouboff ⁽²⁾ a fait l'étude cristallographique des sels de magnésium ($d + l$) et (i) ainsi que celle des acides ⁽³⁾.

Plus récemment, Godchot et Imbert ⁽⁴⁾, au cours de recherches effectuées parallèlement aux miennes ont préparé,

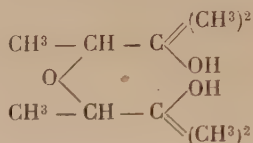
⁽¹⁾ *C. R. Ac. Sc.*, 146 (1908), 26.

⁽²⁾ *C. R. Ac. Sc.*, 155 (1912), 759.

⁽³⁾ GROTHUS, *Chemische Kristallographie*, 3, 233.

⁽⁴⁾ *C. R. Ac. Sc.*, 194 (1932), 379.

à partir du dilactylate d'éthyle brut, par action de l'iodeure de méthylmagnésium, deux diols de formules :



fusibles à 76° et à 56°, qu'ils font correspondre, respectivement aux dérivés (*d + l*) et (*i*).

Tels étaient, à ma connaissance, les travaux effectués sur les acides dilactyliques, lorsque j'en ai, à mon tour abordé l'étude (¹).

(¹) Les travaux cités de WURTZ et FRIEDEL, de TANATAR et TSCELEBIEW, ainsi que ceux de VON DER BRÜGGEN [*Ann. Chem. und Pharm.*, 148 (1868), 224], mentionnent un certain nombre de composés dérivant de l'acide appelé alors *dilactique* ; hormis ceux précédemment signalés, ces composés semblent plutôt se rattacher aux acides lactyllactiques, isomères des acides dilactyliques. Je conserverai ici aux acides $\alpha\alpha_1$ diméthylidiglycoliques le nom de *dilactyliques* donné par Jungfleisch et Godchot qui en ont les premiers établi la constitution, en en faisant la synthèse, pensant que la dénomination *d'acide dilactique* doit disparaître de la nomenclature française.

CHAPITRE II

L'ACIDE DILACTYLIQUE BRUT

§ I. — ESSAIS DIVERS

J'ai utilisé, pour préparer l'*acide dilactylique brut*, c'est-à-dire le mélange d'acides (*d* + *l*) et (*i*), la réaction de Jungfleisch et Godchot, indiquée plus haut, en n'apportant que des modifications de détail au mode opératoire proposé par eux.

Je mentionnerai, toutefois, avant de décrire ce mode opératoire, divers essais de préparation de cet acide selon d'autres procédés, qui, d'ailleurs, se sont révélés négatifs.

a) Signalons à nouveau, pour mémoire, la préparation de Tanatar et Tschelebiew ; elle semble ne conduire qu'à un produit fort mal défini et n'a pu être reproduite avec succès par d'autres chimistes.

b) On pouvait songer à préparer l'acide dilactylique à partir de l'acide α bromopropionique. On sait qu'en traitant l'acide monochloracétique par la baryte ou une base forte quelconque, on obtient aisément l'acide diglycolique ⁽¹⁾. De même l'acide $\alpha\alpha_1$ diéthyl diglycolique (butodiglycolique) a été préparé par ce procédé à partir de l'acide α bromobutyrique, par Lossen et Smelkus ⁽²⁾. Il échoue, par contre, si on l'applique à l'acide α bromopropionique, en vue d'obtenir l'acide dilactylique, ainsi qu'il résulte de l'étude très détaillée

⁽¹⁾ LOSSEN et EICHLOFF, *Ann. Chem.*, 342 (1905), 121.

⁽²⁾ *Ann. Chem.*, 342 (1905), 139.

de cette réaction, qui a été faite par Lossen et Kowski ⁽¹⁾. Les auteurs ont montré, en effet, qu'il se forme seulement les acides lactique et acrylique. ce que mes propres essais ont confirmé.

c) Un essai de préparation à partir de l'*oxyde d'éthyle* $\alpha\chi_1$ *bichloré* a été également tenté. Wislicenus ⁽²⁾ pensait que l'action du cyanure de potassium sur l'oxychlorure d'éthylidène de Lieben ⁽³⁾ (oxyde d'éthyle $\alpha\chi_1$ bichloré) conduirait au nitrile d'un « acide lactique anhydre » (wasserfreie Milchsäure). L'expérience ne confirme pas ses prévisions.

J'ai néanmoins essayé de réaliser cette synthèse de l'acide dilactylique : ayant préparé l'éther $\alpha\chi_1$ bichloré, par action de l'acide chlorhydrique sur l'éthanal, selon Laatsch ⁽⁴⁾, je l'ai traité par le cyanure de potassium dans diverses conditions ; j'ai constaté qu'aucune réaction ne se produit jusqu'à la température à laquelle l'éther bichloré se décompose.

§ 2. — PRÉPARATION DU DILACTYLATE D'ÉTHYLE BRUT

a) *Matières premières.* — 1° α *bromopropionate d'éthyle.* — Ce produit se trouve dans le commerce à un degré suffisant de pureté, mais son prix assez élevé en rend la préparation avantageuse. On l'a effectuée en traitant le bromure d' α bromopropionyle, préparé selon les indications de Zelinsky ⁽⁵⁾, à partir du brome, du phosphore et de l'acide propionique, par l'alcool éthylique. Le bromure d'acide obtenu est deux fois distillé, puis traité par une fois et demie la quantité théorique d'alcool, en refroidissant ; le liquide est projeté dans une grande quantité d'eau, la couche infé-

⁽¹⁾ *Ann. Chem.*, 342 (1905), 124.

⁽²⁾ *Ann. Chem. und Pharm.*, 128 (1863), 1.

⁽³⁾ *C. R. Ac. Sc.*, 46 (1858), 662.

⁽⁴⁾ *Ann. Chem.*, 218 (1883), 13.

⁽⁵⁾ *Ber. d. chem. Gesells.*, 20 (1837), 2026.

rieure décantée, séchée sur chlorure de calcium, puis distillée sous pression réduite. On prépare ainsi l' α bromopropionate d'éthyle avec le rendement de 75 o/o à partir de l'acide propionique initial.

Lactate d'éthyle. — J'ai utilisé, soit le lactate d'éthyle pur du commerce, qu'il suffit de distiller une fois, afin de le débarrasser de traces de lactyllactate et d'acide lactique, soit le produit vendu sous la dénomination de lactate technique, d'où fut extrait le lactate pur, par distillation à la colonne Dupont.

Quelle que fût sa provenance, le lactate d'éthyle était toujours doué d'une notable activité optique; le plus actif présentait les caractéristiques suivantes :

$$[\alpha]_D = -4080, \quad \frac{[\alpha]_D}{[\alpha]_V} = 0,865, \quad \frac{[\alpha]_I}{[\alpha]_V} = 0,903, \quad \frac{[\alpha]_I}{[\alpha]_D} = 1,391 \text{ (}^1\text{)}.$$

Sauf un seul (²), les échantillons de lactate d'éthyle que j'ai eus entre les mains, étaient plus ou moins lévogyres. Il a donc été possible de préparer, par mélange de lactates des deux signes une quantité limitée de produit rigoureusement inactif.

b) *Mode opératoire.* — 245 g. de lactate d'éthyle dissous dans 300 g. d'éther, rigoureusement anhydre, sont versés lentement, à l'aide d'une ampoule à robinet, dans un récipient refroidi extérieurement, contenant 46 g. de sodium en fils et de l'éther en quantité suffisante pour recouvrir complètement le sodium. La réaction se produit aussitôt et l'hydrogène se dégage; pour empêcher toute entrée d'air humide qui provoquerait la décomposition du dérivé sodé, on fait plonger le tube de dégagement dans un peu de mercure, faisant office de soupape. Comme on emploie un léger excès

(¹) Le *d* lactate d'éthyle a un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = -1033$. Les lettres J, V, I, se rapportent aux trois radiations, jaune, verte et indigo (4358 Å) de l'arc au mercure.

(²) Provenant de la Société Normande des Produits Chimiques.

de lactate d'éthyle, le sodium a entièrement réagi lorsque l'addition de lactate est terminée (durée de l'opération : 4 heures). A ce moment, on remplace le tube servant au dégagement de l'hydrogène par un réfrigérant à reflux.

On introduit dans l'ampoule à robinet 262 g. d' α bromopropionate d'éthyle, mélangé à 200 g. d'éther, qu'on laisse couler goutte à goutte sur la solution éthérée de dérivé sodé; la précipitation du bromure de sodium se produit rapidement en grumeaux compacts, ce qui nécessite de fréquentes agitations. Quand les $3/4$ de l' α bromopropionate ont été introduits, on cesse de refroidir et le mélange s'échauffe jusqu'à l'ébullition de l'éther. Quand l'addition d' α bromopropionate est terminée, on chauffe encore doucement, pendant deux heures au bain-marie. La masse refroidie, est traitée par l'eau qui dissout le bromure de sodium et on décante la couche supérieure éthérée. Après séchage sur sulfate de sodium anhydre, on chasse l'éther et distille le résidu avec une colonne Vigreux de 1 m. On recueille ainsi 340 à 360 g. de liquide passant entre 110° et 125° sous 15 mm. Les têtes de distillation, passant entre 50° et 110° contiennent le lactate d'éthyle en excès et celui provenant d'une décomposition inévitable du dérivé sodé par des traces d'eau, avec en outre, un peu d' α bromopropionate qui n'a pas réagi. De 125 à 150° , distille une faible quantité d'un liquide légèrement coloré (15 à 20 g.) contenant encore du dilactylate d'éthyle, souillé de produits de décomposition. On ne peut poursuivre la distillation au dessus de 150° , car une décomposition énergétique se produit. Il reste donc dans le ballon environ 30 g. d'une masse visqueuse brune d'odeur désagréable, partiellement soluble dans l'eau; dans la solution obtenue, on caractérise facilement l'acide lactique (par son sel de calcium).

La fraction 110° - 125° est redistillée à nouveau et fournit le dilactylate diéthylique brut pur (environ 320 g., théorie : 436 g.).

En résumé ce procédé de préparation fournit le dilactylate

d'éthyle avec un rendement très satisfaisant d'environ 75 o/o par rapport à l' α bromopropionate d'éthyle utilisé.

Quand le lactate d'éthyle initial est optiquement actif, ce qui est le cas habituel, le dilactylate l'est également et son activité est du même signe que celle du lactate; mais, ainsi qu'on l'indiquera plus loin, le traitement auquel on soumet le dilactylate brut en vue de la séparation des isomères ($d + l$) et (i) provoque une racémisation quasi-totale et on obtient finalement des dérivés sensiblement inactifs.

III. *Préparation de l'acide dilactylique brut.* — Du dilactylate d'éthyle ainsi préparé, on retire aisément l'acide dilactylique brut. On traite l'ester par la quantité théorique de soude alcoolique; la plus grande partie du sel de sodium précipite immédiatement à froid; on termine la réaction en chauffant une heure au bain-marie. Le sel de sodium, essoré, est décomposé par l'acide sulfurique normal; on extrait à l'éther et sèche sur sulfate de sodium anhydre. En raison de la grande solubilité des acides dilactyliques, la solution aqueuse doit être soumise à quatre ou cinq extractions successives. On chasse l'éther et obtient un résidu sirupeux, à peine coloré, d'acide dilactylique brut.

Abandonné à lui-même ou dissous dans l'eau ou l'éther, cet acide cristallise partiellement en arborescences incolores fondant entre 100° et 106° , recristallisées dans l'éther, ou mieux, dans un mélange éthéro-benzénique, elles fournissent des cristaux longs et plats fusibles à 112° . Ces cristaux sont, ainsi qu'on le montrera, de l'acide ($d + l$) pur. Mais la plus grande partie de l'acide brut forme un résidu incristallisable même après un séjour de plusieurs mois dans un dessiccateur.

CHAPITRE III

RÉSOLUTION DE L'ACIDE DILACTYLIQUE BRUT EN SES CONSTITUANTS ($d + l$ ET i)

§ 1. — A PARTIR DES SELS DE MAGNÉSIUM

Jungfleisch ⁽¹⁾ a montré que le dilactylate de magnésium brut fournit, par cristallisation fractionnée, deux sels différents correspondant aux deux isomères ($d + l$) et (i).

Sur cette observation repose une première méthode de résolution de l'acide dilactylique brut en ses constituants qui a été appliquée de la façon suivante :

L'acide brut est dissous dans environ huit fois son poids d'eau, puis traité à chaud, par un léger excès de carbonate de magnésium ; on filtre et la solution est placée dans un dessiccateur. Au bout de quelques jours elle fournit de gros cristaux épais de ($d + l$) dilactylate de magnésium hydraté qui se déposent d'abord seuls et parfaitement purs. Ensuite se déposent de petits cristaux en tablettes de sel (i) hydraté. Ces deux sortes de cristaux se distinguent immédiatement par leur aspect, ils ont été identifiés avec ceux décrits par Jungfleisch.

Les cristaux de sel (i) sont, d'ailleurs toujours accompagnés de sel ($d + l$) ; de plus, en fin de cristallisation, la solution devient très visqueuse, car les nombreuses concentrations auxquelles on doit la soumettre provoquent une notable hydrolyse du sel (i), aussi faut-il de temps en temps la laver

⁽¹⁾ *C. R. Ac. Sc.*, 155 (1912), 799.

avec de l'éther et éliminer, par filtration, la magnésie précipitée. Les dernières fractions doivent donc être soumises à de très nombreuses recristallisations pour extraire la totalité du sel (*i*) à un degré suffisant de pureté.

En possession des deux dilactylates de magnésium, on en retire sans difficulté les deux acides : on décompose les sels par l'acide sulfurique normal, puis on extrait plusieurs fois à l'éther. Le résidu de l'extraction est dissous dans son volume d'eau et chauffé quelques heures au bain-marie, pour éliminer diverses impuretés volatiles. On reprend de nouveau par l'éther; ce dernier chassé, le résidu se prend en une masse cristalline par refroidissement et après séjour plus ou moins long dans un dessiccateur, ces cristaux étant en effet, surtout ceux d'acide (*i*), fort hygroscopiques.

Ils sont ensuite lavés avec un peu de benzène, puis dissous dans un peu plus que la quantité suffisante d'éther, on ajoute alors un volume de benzène égal à celui d'éther. L'acide, peu soluble dans le benzène, cristallise par évaporation lente de l'éther. Comme on l'indiquera plus loin (chapitre VIII) la cristallisation de l'acide (*i*) est difficile et doit être répétée un grand nombre de fois. On obtient ainsi l'acide (*d + l*) P. F. 112°⁽¹⁾ et l'acide (*i*) P. F. 70° environ⁽²⁾.

Jungfleisch avait indiqué que le dilactylate de magnésium brut fournit de trois à quatre fois plus de sel (*d + l*) que de sel (*i*)⁽³⁾. Mes propres essais, effectués par concentration à froid sous cloche, en présence de déshydratants (afin d'éviter, autant que possible les complications dues à l'hydrolyse ou

(¹) JUNGFLEISCH avait donné P. F. 142° pour l'acide (*d + l*). Il s'agit certainement d'une faute d'impression, comme il a été signalé au début de ces recherches [*C. R. Ac. Sc.*, 193 (1931), 1430]. D'ailleurs grâce à l'obligeance de M. le Professeur Delépine, j'ai eu depuis entre les mains un échantillon d'acide (*d + l*) préparé par Jungfleisch lui-même, étiqueté avec la mention P. F. 112° et fondant effectivement à cette température.

(²) Contenant encore, en général de très faibles traces d'acide (*d + l*) et devant être purifié comme on l'indiquera au chapitre VIII.

(³) *C. R. Ac. Sc.*, 155 (1912), 799.

à des isomérisations) ont porté sur 200 g. d'acide brut et les cristallisations ont nécessité près d'une année.

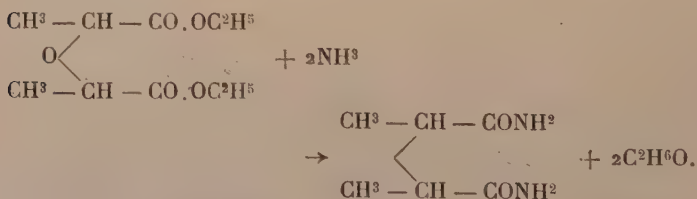
Les résultats quantitatifs diffèrent un peu de ceux de Jungfleisch : j'ai trouvé que le mélange fournit de cinq à six fois plus de sel ($d + l$) que de sel (i).

Ayant reconnu, par la suite (voir p. 17), que les alcalis isomérisent l'acide (i) en ($d + l$) et le procédé utilisé comportant un traitement par la soude alcoolique de l'ester brut, j'ai vérifié que *l'excès de dérivé ($d + l$) préexiste bien dans le dilactylate d'éthyle initial*. Pour cela l'acide brut a été préparé par hydrolyse de l'ester sous l'influence de l'acide sulfurique normal (qui ne provoque pas sensiblement l'isomérisation en question); la cristallisation des sels de magnésium obtenus a donné des résultats sensiblement identiques aux précédents.

§ 2. — CRISTALLISATION DES DIAMIDES

Le procédé qui vient d'être indiqué présente l'inconvénient d'être long. Aussi a-t-il été abandonné lorsque j'ai constaté que la cristallisation fractionnée de la *dilactyldiamide brute* dans l'alcool éthylique permet une excellente séparation, tout en étant beaucoup plus rapide, en raison de l'emploi d'un solvant plus volatil.

a) *Préparation de la dilactyldiamide brute*. — Jungfleisch et Godchot avaient déjà signalé ⁽¹⁾ que l'ester dilactylique, se combine facilement à l'ammoniaque en donnant une amide cristallisée P. F. 156° conformément à la réaction :



(1) *C. R. Ac. Sc.*, 145 (1905), 70.

Cette amide était, en réalité un mélange d'isomères ($d + l$) et (i).

La dilactyldiamide brute est préparée de la façon suivante :

100 cm³ de dilactylate d'éthyle brut sont agités dans un flacon bouché à l'émeri avec 200 cm³ d'une solution ammoniacale du commerce ; une agitation prolongée est nécessaire, les deux liquides n'étant pas miscibles.

L'opération dure de 6 à 8 heures et l'échauffement est presque nul. On constate que la réaction est terminée lorsque le liquide est devenu complètement homogène ; à ce moment, une cristallisation partielle de l'amide s'est d'ailleurs, en général, produite. On essore pour séparer, tout d'abord, la substance qui a précipité en cours d'agitation à l'état microcristallin ; ce précipité (P. F. 184° environ) est constitué par de l'amide ($d + l$) à peu près pure, comme on le montrera.

La solution est débarrassée, par le vide, à froid, de la plus grande partie de l'ammoniac en excès, puis concentrée sous vide jusqu'à siccité.

b) *Cristallisation fractionnée de l'amide brute.* — Le résidu de l'évaporation à sec est dissous dans la quantité suffisante d'alcool éthylique bouillant. Par refroidissement une abondante cristallisation se produit. La poudre obtenue en écrasant un grand nombre de ces cristaux, en fines aiguilles, fond à 184°, comme le produit déposé pendant l'agitation, c'est encore, par conséquent, de l'amide ($d + l$), que l'on sépare par filtration.

Au bout de quelque temps apparaissent, à côté des cristaux en aiguilles, de petits cristaux parallélipédiques, plats, de quelques millimètres de long, souvent agglomérés, fusibles à 136°. On les sépare des aiguilles par un simple lavage à l'alcool qui entraîne ces dernières, très légères, alors que les cristaux fusibles à 136° restent accrochés aux parois du vase.

Enfin, ces petits cristaux se déposent seuls; on verra qu'ils sont constitués par la (*i*) dilactyldiamide.

Il reste toujours un résidu visqueux, coloré en jaune et, pour cette raison, la cristallisation complète de l'amide (*i*) est difficile. Ce résidu est constitué par un mélange des deux acides dilactyliques, d'amide (*i*) et de dilactylimide. Cette portion incristallisable est d'autant plus importante que la solution (aqueuse ou alcoolique) d'amides a été plus longtemps et plus fortement chauffée et, par conséquent, le nombre et la durée des concentrations à chaud doivent être réduits au minimum.

Les deux sortes de cristaux ainsi obtenus à partir de la dilactyldiamide brute, sont simplement lavés avec un peu d'alcool, puis remis à cristalliser dans l'alcool, en mettant à profit leur grande différence de solubilité à chaud et à froid.

§ 3. — IDENTIFICATION DES DEUX AMIDES PASSAGE AUX ACIDES (*d* + *l*) ET (*i*).

a) *Analyse*. — Les deux sortes de cristaux décrits plus haut ont même composition, celle de deux *dilactyldiamides isomères*, comme le prouvent l'analyse et la cryoscopie.

Corps P. F. 184°. — Dosage d'azote (Dumas). I. Subst. 0 g. 2330; vol. N² (à 16° sous 754 mm.) : 36 cm³ 8; N = 0 g. 04239; N o/o = 18,16 (calculé pour C⁶H¹²O³N² : 17,50 o/o).

II. Subst. 0 g. 1345; vol. N² (à 16° sous 754 mm.) : 20 cm³ 3; N = 0 g. 02396; N o/o = 17,81.

Cryoscopie. — Subst. 1 g. 377; eau : 20 g. 00; Δ*t* = 0°79; P. M. = 161,1 (P. M. calculé pour C⁶H¹²O⁶N² : 160,1).

Corps P. F. 136°. Dosage d'azote (Dumas). — Subst. 0 g. 1795; vol. N² (à 18° sous 754 mm.) : 27 cm³ 6; N = 0 g. 03174; N o/o = 17,68 (calculé 17,50 o/o).

Cryoscopie. — Subst. 1 g. 250; eau : 20 g. 00; Δ*t* = 0°72; P. M. : 159,7 (P. M. calculé 160,1).

Pour identifier ces deux amides isomères, on a cherché à les transformer en acides, puisque ces acides avaient déjà été obtenus à partir des sels de magnésium. Ce passage peut s'effectuer, soit par saponification à l'aide d'une solution alcaline, soit par hydrolyse, en présence d'un acide fort.

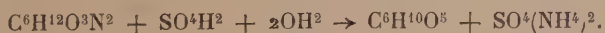
J'ai constaté que ces deux procédés conduisent à des résultats différents pour l'une des deux amides.

b) *Saponification par les alcalis des deux dilactyldiamides.* — L'amide, dissoute dans une solution de soude à 10 o/o, en léger excès, est chauffée à douce ébullition, dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, jusqu'à ce que tout dégagement d'ammoniac ait cessé. L'opération nécessite plusieurs heures ; elle est plus rapide pour l'amide (i) que pour l'amide (d + l). La solution obtenue est traitée par une quantité d'acide sulfurique équivalente à celle de la soude employée et l'acide mis en liberté est extrait à l'éther.

Les deux amides fournissent, dans ces conditions, un même acide, fondant à 112°, par conséquent, l'acide (d + l). Ce procédé ne permet donc pas l'identification des deux amides.

On supposait, néanmoins, que l'amide à bas point de fusion correspondait au dérivé (i), car elle était toujours obtenue en bien plus faible quantité que celle à point de fusion élevé. Il y avait donc là une isomérisation probable sous l'influence de la solution alcaline, hypothèse que l'hydrolyse par les acides a confirmé.

c) *Hydrolyse des deux dilactyldiamides par l'acide sulfurique étendu.* — L'amide est dissoute dans une solution normale d'acide sulfurique en quantité correspondant à la réaction :



On chauffe 5 heures au bain-marie, dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. L'acide libéré est extrait à l'éther, comme précédemment.

Dans ces conditions on constate que l'amide fusible à 184° fournit bien l'acide ($d + l$) dilactylique, mais l'amide fusible à 136° conduit à l'acide (i), pur ou seulement accompagné de traces d'acide ($d + l$). Une concentration excessive en acide sulfurique fournit toujours de petites quantités d'acide ($d + l$) à côté de l'acide (i) et, pour cette raison, j'adoptais de préférence la concentration $n/2$ pour l'hydrolyse de l'amide fusible à 136° .

Cette expérience semble confirmer que cette amide P. F. 136° est bien le dérivé (i). La preuve définitive de la constitution de ces deux amides a pu être fournie ultérieurement lorsque, traitant les deux esters dilactyliques ($d + l$) et (i) par l'ammoniaque on a obtenu respectivement les corps de P. F. 184° et 136° .

Il restait donc à prouver que l'action de la soude sur la (i) dilactyldiamide s'accompagne d'une isomérisation.

d) *Isomérisation de l'acide (i) sous l'action des alcalis.* De l'acide (i) dilactylique pur est dissous dans un fort excès de soude ou de potasse à 10 ou 15 o/o et maintenu cinq heures à l'ébullition. Après addition d'une quantité d'acide sulfurique équivalente à l'alcali mis en œuvre et extraction à l'éther de l'acide dilactylique, on obtient une masse cristalline fondant à $108-110^{\circ}$, qui, recristallisée, donne l'acide ($d + l$) P. F. 112° . *Il s'est donc produit une isomérisation à peu près totale.*

Ce fait présente un intérêt évident car, si l'on n'a en vue que l'obtention de dérivés ($d + l$) il suffit de saponifier l'amide brute par la soude suffisamment concentrée (20 o/o par exemple); on prépare ainsi uniquement le sel ($d + l$) d'où on retire l'acide ($d + l$), sans qu'aucune autre séparation soit nécessaire.

Nous rencontrons ici un premier exemple de passage non réversible d'un dérivé (i) dilactylique en son isomère ($d + l$).

f) *Composition du dilactylate d'éthyle brut, déduite des proportions respectives des deux amides.* — La légère

divergence existant entre les résultats de Jungflesch et les miens, relativement à la composition quantitative du dilactylate d'éthyle brut, m'a incité à reprendre cette détermination sur la dilactyl diamide brute. Cette méthode présente en effet sur celle des sels de magnésium, la supériorité d'éliminer tout risque d'isomérisation par un acide, par la soude, ou par l'action de la chaleur, puisque l'on traite directement l'ester brut par l'ammoniaque à froid. Pour une telle détermination il importe seulement de s'abstenir de concentrer les solutions à chaud, on évite alors à peu près complètement la production du résidu incristallisable mentionné plus haut (mais les cristallisations sont beaucoup plus longues).

L'amidification d'un dilactylate d'éthyle *rigoureusement inactif*, effectuée dans ces conditions, a donné les résultats suivants : amide ($d + l$) : 78 o/o de l'amide brute, amide (i) 16 o/o. Le déchet (6 o/o est dû aux pertes inévitables lors du fractionnement).

Ces résultats semblent plus rigoureux que ceux déduits de l'étude des sels de magnésium.

g) *Influence de l'activité optique du lactate d'éthyle initial.* — Dans ce qui précède on a supposé le dilactylate d'éthyle initial inactif, ce qui n'est pas le cas en général, puisque le lactate d'éthyle générateur est lui-même notablement actif. Pour cette raison, l'amide qui précipite en cours d'agitation est aussi, le plus souvent, nettement active et de même signe que celui du dilactylate d'éthyle. L'eau-mère conserve aussi un pouvoir rotatoire notable, *mais le dépôt qu'elle fournit par évaporation à sec est à peu près inactif*, une racémisation presque complète se produisant au cours des concentrations que subit la liqueur.

L'hypothèse d'une racémisation due à l'eau ou à des traces d'ammoniaque doit être éliminée, car l'amide active pure conserve un pouvoir rotatoire constant, même après plusieurs heures d'ébullition en solution aqueuse, ou en présence

d'ammoniaque à 40°. Peut-être est-elle due à l'acidité développée par l'hydrolyse qui se produit toujours dans les solutions concentrées et chaudes d'amide *brute* et qui a déjà été signalée (¹), les dérivés dilactyliques actifs se racémisant facilement en milieu acide.

Si même on ne sépare pas le dépôt initial et que l'on concentre directement le mélange hétérogène, la totalité de l'amide brute est à peine active.

Au contraire, si on évite toute concentration des solutions à chaud (même à 40°) l'amide brute obtenue présente une activité optique en rapport avec celle du dilactylate d'éthyle initial.

§ 3. — OBTENTION D'AMIDES SUBSTITUÉES A PARTIR DU DILACTYLATE D'ÉTHYLE BRUT.

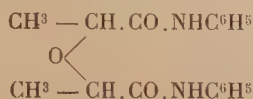
On sait que les amines réagissent comme l'ammoniaque sur les esters en donnant des amides substituées.

Dans l'espoir que les dilactyldiamides substituées pourraient permettre une facile résolution du dilactylate brut en ses constituants, on l'a fait agir sur l'aniline et sur la p.toluidine et préparé ainsi les anilides et p.toluidides correspondant aux deux acides dilactyliques.

a) *Dilactylanilides* $C^{18}H^{20}O^3N^2$. — Ils s'obtiennent en chauffant 12 heures à 170° dans un tube scellé le dilactylate d'éthyle brut avec une fois et demie son volume d'aniline. On distille pour chasser l'excès d'aniline et le résidu cristallise à froid. Onessore, reprend par l'alcool bouillant et obtient, par refroidissement, une substance, en aiguilles soyeuses fondant à 168°. Ensuite, par évaporation lente, l'eau-mère laisse encore déposer des cristaux fusibles à 168°, puis des cristaux d'aspect légèrement différent, fondant à 120-122° et en bien plus faible quantité (le huitième, environ).

(¹) Hydrolyse imputable à l'amide (*i*).

Le dosage d'azote dans ces deux sortes de cristaux montre que ce sont deux dilactylanilides isomères :



Analyse du corps P. F. 168°. — Subst. : 0 g. 1515 vol. N² (à 20°5, sous 759 mm. 5) : 12 cm³ 5 ; N = 0,01415 ; N o/o = 9,03 (calculé pour 8,96 o/o).

Analyse du corps P. F. 124-126°. — Subst. : 0 g. 1595 vol. N² (à 26°, sous 759 mm. 5 : 13 cm³ 2 : N = 0,01457 ; N o/o = 9,13 (calculé pour 8,96 o/o).

Saponification et hydrolyse des anilides. — Traités à l'ébullition par la soude à 10 o/o, les deux anilides fournissent des dilactylates de sodium qui, décomposés par l'acide sulfurique conduisent, tous deux à l'acide (*d + l*) dilactylique, P. F. 112° ; le phénomène est analogue à celui déjà signalé à propos de la saponification des amides ; il s'interprète de la même façon.

Traités par l'acide sulfurique normal, comme on l'a indiqué pour l'hydrolyse des amides, on obtient, au contraire, à partir du corps fusible à 168°, l'acide (*d + l*) et, à partir du corps fusible à 120°, l'acide (*i*). Cela établit la constitution de ces deux anilides isomères. Mais, en raison de l'insolubilité de ces corps dans l'eau, et dans les solutions aqueuses, la rapidité et le rendement de la saponification alcaline et surtout de l'hydrolyse par l'acide sulfurique sont faibles. Aussi, malgré la netteté avec laquelle se fait la séparation des deux anilides, cette méthode n'a pu constituer un procédé pratique de préparation des deux acides dilactyliques.

b) *Dilactyl p. toluidides* C²⁰H²⁴O³N². — Ils s'obtiennent à partir du dilactylate d'éthyle brut et de la *p.* toluidine anhydre, de la même façon que les anilides. Après refroidissement, le contenu du tube scellé cristallise en partie ; on sépare ce premier dépôt qui est constitué par des aiguilles

soyeuses P. F. 179⁰-180⁰. L'eau-mère est débarrassée par distillation sous pression réduite de l'excès de *p*.toluidine et le résidu, repris par l'alcool, fournit des cristaux en prismes aplatis, P. F. 145⁰, en très petite quantité, d'ailleurs.

Analyse des p.toluidides.

Corps P. F. 179⁰-180⁰. — Subst. 0 g 2015 vol. N² à 18⁰ sous 751 mm. : 15 cm³ 7 ; N = 8,79 o/o (calculé pour C²⁰H²⁴O³N² : 8,23 o/o).

Corps P. F. 145⁰. — Subst. : 0 g.1920 vol. N² à 18⁰ sous 764 mm. : 13 cm³ 6 ; N o/o = 8,66 (calculé : 8,23 o/o).

Le premier de ces dérivés est le (*d* + *l*), le second (*i*).

Traités par la soude ou l'acide sulfurique, ces deux toluidides donnent lieu aux mêmes remarques que les anilides, mais le passage aux acides n'est possible qu'avec un rendement plus faible encore.

§ 4. — DISTILLATION FRACTIONNÉE DU DILACTYLATE D'ÉTHYLE BRUT

J'ai cherché à réaliser la séparation du dilactylate d'éthyle brut en ses constituants par distillation fractionnée sous pression réduite avec un appareil efficace et à grand débit : une colonne Dupont de 1 m., calorifugée et munie d'un rétrogradateur. Une faible séparation se produit, comme l'indique la variation d'indice de réfraction des diverses fractions, mais en définitive, on constate simplement que les fractions de tête sont légèrement enrichies en dérivé (*d* + *l*). En outre, la température élevée à laquelle doit être porté le bain d'huile (environ 200⁰) provoque une notable décomposition du produit. On a donc abandonné ce procédé dont l'inefficacité est la conséquence de la faible différence entre les points d'ébullition des deux esters : 124⁰5 pour le (*d* + *l*) et 128⁰5 pour le (*i*), sous 21 mm.

§ 5. — COMPARAISON DES PROCÉDÉS DE SÉPARATION

Parmi les procédés de séparation étudiés, seuls sont donc à retenir, la cristallisation fractionnée des sels de magnésium et celle des amides. Le second a été préféré. Les deux procédés permettent de déterminer les proportions des constituants dans le dilactylate brut et conduisent sensiblement au même résultat : l'isomère ($d + l$) est environ 5 fois plus abondant que le (i).

CHAPITRE IV

L'ACIDE ($d + l$) DILACTYLIQUE ET SES DÉRIVÉS

§ 1. — ACIDE ($d + l$) DILACTYLIQUE $C^6H^{10}O^5$

On a indiqué au chapitre précédent comment on retire cet acide de son sel de magnésium ou de son amide.

Dans la pratique, si on se propose seulement de préparer l'acide ($d + l$) sans s'occuper de l'isomère (i), on peut se dispenser de toute séparation préalable en traitant par de la soude en excès l'acide brut, son sel de sodium ou la dilactyldiamide brute, afin d'isomériser l'acide (i).

a) *Le dilactylate de sodium brut*, obtenu en traitant par la soude alcoolique la dilactylate d'éthyle brut, est chauffé quatre heures à l'ébullition en présence de six fois son poids d'une solution de soude à 20 o/o ; après traitement par l'acide sulfurique en quantité équivalente à la soude utilisée, on extrait à l'éther et fait recristalliser l'acide dans le mélange éthéro-benzénique, comme il a été dit page 13.

b) *La dilactyldiamide brute* est traitée par huit fois son poids de solution de soude à 20 o/o. On maintient à l'ébullition, tant qu'il se dégage de l'ammoniac et on chauffe encore deux heures après que ce dégagement a cessé.

L'acide est extrait comme plus haut. Ce procédé conduit à un acide presque inactif puisque, comme on l'a indiqué, l'amide initiale se racémise en général en cours d'extraction. Au contraire, le traitement du dilactylate de sodium brut tel

qu'il est indiqué en a) conserve, au moins en partie, l'activité optique.

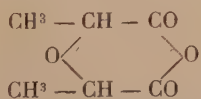
Propriétés. — Grands cristaux plats, décrits par Wyroutboff⁽¹⁾ P. F. 112° (voir note 1, p. 13). Les acides *d* et *l* fondant à 88°, il semble donc que l'acide inactif P. F. 112° soit un racémique vrai. D'ailleurs les cristaux formés dans les divers solvants, pouvant atteindre plusieurs centimètres, sont visiblement homogènes et non constitués, par un conglo-mérat des deux inverses optiques. Enfin les solutions éthéro-benzéniques d'acide faiblement actif laissent déposer en premier lieu des cristaux *inactifs*, *homogènes* et ne contenant pas de solvant combiné.

L'acide (*d* + *l*) est très soluble dans l'eau, l'éther, les alcools éthylique et méthylique, peu dans le benzène.

Dosage acidimétrique. — 0,162 (correspondant à 1/1 000 de mol.) exigent 19 cm³ 75 de HONa *n*/10 pour neutralisation en présence de phtaléine. Voir aussi, ci-dessous, l'analyse des sels alcalins.

§ 2. — ANHYDRIDE (*d* + *l*) DILACTYLIQUE C⁶H⁸O⁴

Jungfleisch et Godchot⁽²⁾ ont isolé, par distillation de l'acide brut sous pression réduite, une huile incolore, E₂₀ = 110°, l'anhydride dilactylique :



J'ai effectué la distillation de l'acide (*d* + *l*) dilactylique, sous pression réduite et sous la pression atmosphérique.

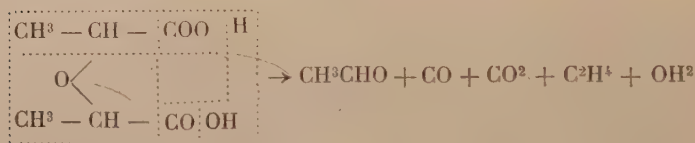
a) *Sous pression réduite* (20 mm.). — Lorsque le bain d'huile est chauffé au-dessus de 150°, l'acide commence à se déshydrater, il distille à 110°-115° un liquide qui cristallise

⁽¹⁾ GROTHUS, *Chemische Kristallographie*, 3, 223.

⁽²⁾ C. R. Ac. Sc., 144 (1907), 979.

partiellement dans le ballon où on le recueille. Ces cristaux, fusibles à 112° , sont de l'acide ($d + l$), qui se reforme par action de l'eau dégagée sur l'anhydride.

b) *Distillé sous la pression atmosphérique.* — L'acide ($d + l$) dilactylique commence à se décomposer vers 160° ; il passe d'abord de l'eau, puis un peu d'anhydride dilactylique et surtout de l'aldéhyde acétique, en même temps que se dégage une grande quantité de gaz, parmi lesquels on a pu caractériser le gaz carbonique, l'oxyde de carbone, et des hydrocarbures non saturés. On peut donc admettre que la décomposition pyrogénée de l'acide ($d + l$) dilactylique est représentée par le schéma suivant :



c) *Le meilleur procédé pour préparer l'anhydride dilactylique* consiste à chauffer 4 heures l'acide avec le double de la quantité théorique d'anhydride acétique. Par distillation on recueille à 108° - 109° sous 20 mm. l'anhydride à l'état pur. Refroidi dans le chlorure de méthyle, ce produit se solidifie en aiguilles cristallines *P. F.* 36° . Il est très facilement surfusible, mais cristallise aisément par amorçage lorsqu'il est parfaitement pur.

$$n_{20}^D = 1,44565 \quad d_4^{20} = 1,2106 \text{ Réf. Mol. } 31,70 \text{ (calc. } 31,30)$$

(mesures effectuées sur le liquide surfondu).

La détermination de l'acidité dans les solutions aqueuses, et le dosage du sodium dans le sel obtenu par action de la soude, sont conformes à la théorie, le produit est donc bien l'anhydride dilactylique et c'est la variété ($d + l$) car, par hydratation il donne l'acide *P. F.* 112° .

Bien que non miscible à l'eau, l'anhydride dilactylique réagit vivement sur elle, par agitation, avec un dégagement

de chaleur notable. Abandonné en flacon non hermétiquement clos, cet anhydride s'hydrate lentement et l'acide se dépose au sein du liquide en cristaux volumineux et très nets.

CHLORURE DE $(d + l)$ DILACTYLYLE $C^6H^8O^3Cl^2$

L'acide $(d + l)$ dilactylique réagit vivement, par simple mélange, à froid, avec le chlorure de phosphoryle, la chaleur dégagée provoquant la fusion de l'acide. La masse liquide obtenue est soumise à la distillation. Sous 20 mm. il passe d'abord de l'oxychlorure de phosphore, puis à 85° , un liquide incolore, doué de propriétés irritantes et lacrymogènes; enfin on recueille de petites quantités d'anhydride dilactylique (10 à 20 o/o).

Le liquide distillant à 85° est bien le chlorure de l'acide $(d + l)$ dilactylique car, par hydratation, ou simplement abandonné à l'air, il se transforme en une masse cristalline d'acide $(d + l)$ pur.

Dosage du chlore (Volhard). — Subst. 0 g. 2891; Cl : 0 g. 1012; Cl o/o : 35,01. (Calculé pour $C^6H^8O^3Cl^2$: 35,62).

Le chlorure de thionyle réagit aussi très vivement, à 60° , sur l'acide $(d + l)$ dilactylique. La réaction conduit surtout à de l'anhydride. Si le chlorure de thionyle n'est pas en très grand excès, il se forme aussi de petites quantités de chlorure (15 à 20 o/o au maximum), que l'on peut séparer de l'anhydride par distillation.

§ 4. — ESTERS DE L'ACIDE $(d + l)$ DILACTYLIQUE

Cet acide s'estérifie, mais difficilement, en présence d'alcool et d'acide sulfurique. L'acide est dissous dans cinq fois la quantité théorique d'alcool et on ajoute son poids d'acide sulfurique on chauffe 12 heures au reflux. On neutralise

l'excès d'acide sulfurique par du carbonate de calcium, filtre puis chasse l'excès d'alcool, on lave plusieurs fois le résidu à l'eau, sèche et distille l'ester (rendement 50 o/o avec l'alcool éthylique, 60 o/o avec l'alcool méthylique).

Il est préférable, au point de vue du rendement, de préparer les esters en traitant le chlorure de dilactyle par l'alcool; la séparation préalable du chlorure est même inutile, on peut traiter directement le produit de la réaction de l'acide dilactylique sur le chlorure de phosphoryle par un excès d'alcool et ensuite précipiter l'ester par une grande quantité d'eau.

a) (*d + l*) *dilactylate d'éthyle*, $C^{10}H^{18}O^5$, liquide d'odeur faible et agréable, $E_{21} = 124^{\circ}5$, ne peut être distillé sans décomposition sous la pression atmosphérique :

$n_D^{28,1} = 1,4140$ $d_4^{28,1} = 1,0283$ R. M. trouvée : 53,12 ; calculée : 53,96.

Traité par l'ammoniaque cet ester fournit uniquement la (*d + l*) dilactyldiamide.

b) (*d + l*) *dilactylate de méthyle* $C^8H^{14}O^5$, liquide d'odeur analogue à celle du précédent :

$E_{21} = 113^{\circ}0-114^{\circ}0$, $n_D^{28,5} = 1,4157$ $d_4^{28,5} = 1,0910$ R. M. trouvée : 43,75 (calculée : 44,56).

§ 5. — SELS DE L'ACIDE (*d + l*)

a) *Dilactylate neutre de sodium* $C^8H^8O^5Na^2$. — Cristallise dans les solutions aqueuses fortement concentrées en petites aiguilles rayonnées ne subissant pas de perte de poids à 110° .

Dosage du sodium. — Subst. 0 g. 4769 ; SO^4Na^2 : 0 g. 3231 ; Na = 0 g. 1046 ; Na o/o = 21,95 (calculé pour $C^8H^8O^5Na^2$: 22,33 o/o).

b) (*d + l*) *Dilactylate neutre de potassium* $C^6H^8O^5K^2$. — Efflorescences se formant lentement dans les solutions aqueuses concentrées jusqu'à consistance sirupeuse.

Dosage du potassium dans le produit sec. — Subst. 0 g. 5080; SO^4K^2 : 0 g. 3648; K = 0 g. 1636; K o/o = 32, 65 (calculé pour 32,77 o/o).

c) (*d + l*) *Dilactylate neutre d'ammonium* $C^6H^8O^5(NH^4)^2$. — Précipite immédiatement quand on fait arriver un courant gaz ammoniac dans une solution étherée d'acide (*d + l*). Par chauffage se transforme en (*d + l*) dilactylimide.

Dosage de l'ammoniaque (Ronchèse). — Subst. 0 g. 2220; HONa *n*/10 pour neutraliser en présence de phtaléine : 21 cm³ 5 + 1/30 = 22 cm³ 2; N = 0 g. 03108; N o/o = 14,00 (calculé pour $C^6H^{16}O^5N^2$: 14,28 o/o).

- d) (*d + l*) *Dilactylate neutre de magnésium* $C^6H^8O^5Mg$. 6OH² a été déjà décrit par Jungfleisch et Wyruboff (¹) (voir p. 5).

§ 6. (*d + l*) DILACTYLDIAMIDE $C^6H^{12}O^3N^2$

Son extraction de l'amide brute a été indiquée en détail au chapitre précédent.

a) *Propriétés physiques*. — Elle est soluble dans l'eau, les alcools éthylique et méthylique, peu dans l'acétone, pratiquement insoluble dans l'éther, le benzène, le tétrachlorure de carbone.

Solvants	Solubilité à 25°	Solubilité à la temp. d'ébullit. de la sol. saturée.	
Eau	18,2	59,9	{ (g. d'amide p. 100 g. de solution).
Alcool éthylique	7,56	27,71	
Acétone	0,38	1,20	

Dans les solvants organiques, ce corps cristallise toujours en très fines aiguilles, exemptes de solvant combiné. Le

(¹) *C. R. Ac. Sc.*, 455 (1912), 799.

point de fusion de la poudre obtenue en écrasant un grand nombre de ces aiguilles, est 184° . Par cristallisation lente dans ces mêmes solvants, on peut obtenir des cristaux isolables, pouvant atteindre 0 g. 02, en longs prismes hexagonaux terminés par des pyramides, leur P. F. est 208° . Si on écrase séparément un certain nombre de ces cristaux isolés et qu'on mélange deux à deux et sensiblement par parties égales, les poudres ainsi obtenues, la température de fusion reste, dans certains cas, toujours égale à 208° , dans d'autres elle tombe au voisinage de 184° .

Les plus gros cristaux manifestent une activité optique parfaitement décelable et accusent un pouvoir rotatoire de l'ordre de $\pm 80^{\circ}$ (raie verte de Hg). On pourrait mettre à profit ces particularités présentées par le point de fusion pour répartir les cristaux en deux classes, telles que le mélange de deux cristaux de même classe fonde à 208° , procédé de séparation des inverses optiques, qui a été récemment appliqué dans un cas analogue (1).

La dilatyldiamide se dédouble donc spontanément en ses antipodes optiques par cristallisation dans les solvants organiques.

Dans l'eau, la (d + l) dilactyldiamide donne, selon la température, à laquelle on opère, deux sortes de cristaux différents.

Au-dessous de 35° , il se dépose de large tablettes transparentes pouvant atteindre plus de 10 g., donnant des solutions inactives, ces cristaux contiennent de l'eau d'hydratation qu'ils perdent à 110° . Maintenus à l'air sec ou chauffés au-dessus de 40° , ils se ternissent et deviennent friables. Chauffés rapidement sur le bain de mercure, ils se boursouflent à 100° , perdent leur eau et laissent un résidu fondant nettement à 184° .

(1) Mme BRUZAU, *Ann. de Chim.* [11], 1 (1934), 320.

Analyse des cristaux inactifs hydratés.

I. Cristaux pulvérisés et abandonnés à l'air, jusqu'à poids constant. Subst. 4 g. 134; perte à l'étuve à 110-115° : 0 g. 404; eau : 9,34 o/o [calculé pour $2(\text{C}^6\text{H}^{12}\text{O}^3\text{N}^2.\text{OH}^2)$: 10,11 o/o].

II. Un cristal unique, homogène, séché à l'air, non pulvérisé : subst. 0 g. 2360; perte à l'étuve : 0 g. 0250; eau : 10,6 o/o.

Dosage d'azote (Dumas) sur le produit I (déshydraté). Subst. 0 g. 1680; vol. N^2 (à 18° sous 744 mm. 7) : 25 cm^3 5; $\text{N} = 0$ g. 02873; N o/o = 17,11 (calculé pour $\text{C}^6\text{H}^{12}\text{O}^3\text{N}^2$: 17,50 o/o).

Ces cristaux sont donc constitués par la *dilactyldiamide hydratée racémique* :



Au-dessus de 35°, les solutions aqueuses laissent déposer des cristaux moins volumineux (mais pouvant encore atteindre 4 ou 5 g.), anhydres, fusibles à 208°, en forme de prismes hexagonaux terminés par des pyramides, comme ceux obtenus dans les solvants organiques, mais les faces du prisme y sont toujours beaucoup moins développées et peuvent même être presque inexistantes. Leurs grandes dimensions permettent de les isoler sans difficulté et de mesurer leur pouvoir rotatoire individuel, qui est sensiblement constant et de l'ordre de $\pm 80^\circ$ à $\pm 85^\circ$ (raie verte de Hg), au moins pour tous les individus homogènes et bien formés.

En résumé : la (d + l) *dilactyldiamide se dédouble spontanément dans tous les solvants étudiés*. Avec l'eau, et seulement aux basses températures, elle forme une *combinaison racémique hydratée*.

L'inexistence d'une combinaison racémique anhydre est confirmée par l'allure de la courbe de fusibilité ⁽¹⁾ des mélanges d'amides inverses optiques. On voit que leur

(1) Les deux moitiés de cette courbe sont sensiblement des droites ; on peut donc, par une simple détermination du P. F., évaluer très grossièrement d'ailleurs la teneur relative des antipodes, par une interpolation proportionnelle.

mélange par parties égales se comporte bien comme un eutectique et non comme un racémique vrai ⁽¹⁾ (fig. 1).

L'expérience suivante montre d'ailleurs que le dédoublement spontané est encore possible au voisinage du point de fusion : si on chauffe le mélange ($d + l$) dans un tube chauffé à 200-210° et parcouru par un lent courant d'air ou, mieux, d'ammoniac, l'amide se sublime dans la partie froide du tube qui est rapidement tapissée de petits cristaux en aiguilles. Leur aspect, examiné au microscope, est identique

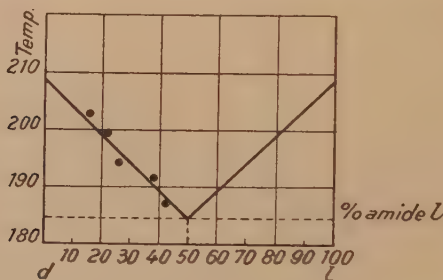


Fig. 1. — Courbe de fusibilité des mélanges d'amides d et l .

à celui des cristaux actifs déposés dans les solvants organiques, comme eux, ils fondent *individuellement* à 208°.

M. Manville, maître de Conférences à la Faculté des Sciences de Bordeaux, a bien voulu, entreprendre la détermination cristallographique des dilactyldiamides actives et de leur combinaison racémique hydratée. Je l'en remercie très vivement et lui suis fort reconnaissant de pouvoir donner ici, en résumé, les résultats de sa minutieuse étude, qui complète utilement nos connaissances sur ces intéressants dérivés.

On donnera d'abord la description de la *dilactyldiamide racémique*, reportant celle des amides actives au chapitre VII.

L'examen à la main montre que le cristal n'a d'autre élé-

(1) Ni comme des cristaux mixtes pseudo-racémiques.

ment de symétrie qu'un centre : il appartient donc au système *triclinique* (fig. 2, 3, 4). La détermination des angles α , β , γ , du prisme initial et celle des paramètres exige, comme on sait des calculs très laborieux. On a choisi pour la détermination des angles α , β , γ , les trois faces marquées p , m , t , sur la figure 2. On indique seulement les caractéristiques suivantes :

α	β	γ
$85^{\circ} 32'$	$114^{\circ} 17'$	$112^{\circ} 02'$
a	b	c
1,2557	1	0,8447

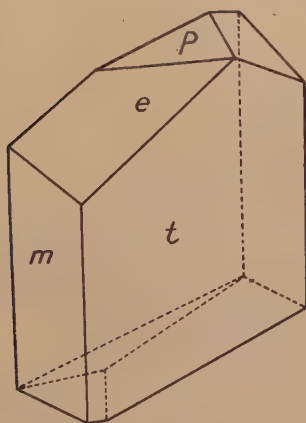


Fig. 2.

Les faces p , m , t , ont pour symboles respectifs (001), (100), (010) en notation de Miller).

L'angle des axes optiques n'a pu être mesuré.

b) *Etude chimique de la (d + l) dilactyldiamide*. — Les acides forts hydrolysent à chaud les solutions de (d + l) dilactyldiamide en donnant l'acide ; à froid ils ne donnent pas avec elle de sels d'amide cristallisés. Les bases la saponifient immédiatement. L'eau est pratiquement sans action ;

les solutions peuvent être chauffées longtemps sans hydrolyse appréciable.

Ainsi que beaucoup d'amides, la $(d + l)$ dilactyldiamide donne un composé mercurique insoluble : les solutions

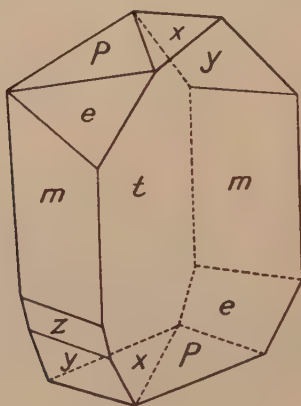


Fig. 3.

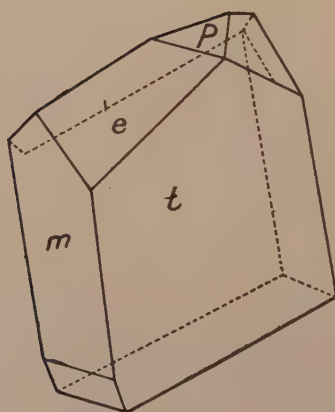


Fig. 4.

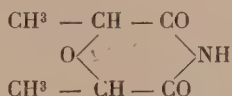
aqueuses concentrées bouillantes dissolvent rapidement l'oxyde mercurique rouge. Par refroidissement se dépose un précipité amorphe gélatineux qui se dissout rapidement dans l'acide sulfurique étendu, ce qui permet une analyse facile de ce dérivé mercurique.

Analyse. — *a*) dosage du Hg : subst. 0,3356; SHg : 0,2120; Hg : 0,1827; Hg o/o : 54,43 (calculé pour $C^6H^{10}O^3N^2Hg$: 55,92); *b*) dosage de N (micro-Kjeldahl); subst. 2 g. $5 \cdot 10^{-4}$ correspondant à 1 cm³ 46 SO⁴H² N/100; N = 2 g. 05 10^{-5} ; N o/o : 0,082 (calculé 0,0781).

Ces résultats semblent en accord suffisant avec la formule : $C^6H^{10}O^3N^2Hg$, étant donné la difficulté que présente la purification de ce dérivé mercurique.

§ 7. — (*d* + *l*) DILACTYLIMIDE $C^6H^9O^3N$

La dilactyldiamide perd de l'ammoniac à chaud et se transforme en *imide* P. F. 122° :



ainsi que l'ont montré *Jungfleisch et Godchot* ⁽¹⁾.

Préparation : L'amide est chauffée au bain d'huile dans un matras à long col : un tube de dégagement conduit l'ammoniac dégagé dans un laveur contenant de l'alcool destiné à récupérer de petites quantités d'amide et d'imide entraînées. La (*d* + *l*) dilactyldiamide commence à perdre de l'ammoniac à 225°; pratiquement on chauffe à 230°-240°.

La masse brune obtenue est épuisée, par le benzène dans un appareil Soxhlet, et débarrassée ainsi des matières carbonneuses et de traces d'amide non transformée. L'imide cristallise par refroidissement et évaporation de la solution benzé-

(1) *C. R. Ac. Sc.*, 145 (1907), 70.

nique, mais est encore fortement colorée; on la dissout dans l'eau où les matières goudronneuses précipitent et filtre. L'imide cristallise dans la solution aqueuse incolore et anhydre. Le produit obtenu correspond parfaitement à celui décrit par Jungfleisch et Godchot.

Ce dérivé est soluble dans l'eau, les alcools éthylique et méthylique, l'acétone et le benzène, un peu dans l'éther (l'amide est insoluble dans ces deux derniers liquides). L'imide cristallise dans tous ces solvants de façon identique: lamelles en forme de losange, très plates et se clivant facilement comme du mica. Projetées sur de l'eau ces lamelles flottent et se dissolvent lentement en tournoyant comme du camphre.

La dilactylimide possède une odeur très caractéristique rappelant celle du caramel. Elle distille sous 25 mm. vers 150°.

Jungfleisch et Godchot avaient obtenu, par chauffage de l'amide brute (qui n'était pas alors considérée comme un mélange), une imide unique, identique à celle décrite ci-dessus, obtenue à partir de l'amide ($d + l$) pure. J'ai repris la même préparation, à partir de l'amide brute, et comme eux, isolé la seule imide P. F. 122°. Il y avait donc lieu d'admettre ici encore une isomérisation de l'amide ou de l'imide (i) en ($d + l$). Cette hypothèse s'est trouvée confirmée. On a chauffé de l'amide (i) à la température la plus basse possible, soumis le produit obtenu à des cristallisations fractionnées soignées et identifié seulement l'imide fusible à 122°. L'opération ayant été arrêtée avant que tout l'ammoniac ait cessé de se dégager, c'est-à-dire avant que la transformation fût totale, on a constaté que le résidu de l'extraction au benzène était presque uniquement constitué par de l'amide ($d + l$). Donc l'amide (i) s'isomérisé par chauffage en ($d + l$) en même temps qu'elle se transforme en imide.

Il restait donc encore à prouver que cette imide unique

dérivé sodé par des solutions renfermant des cations lourds. J'ai ainsi préparé les *dérivés argentique* $C^6H^8O^3NAg$ (poudre amorphe incolore) et *cuivrique* $(C^6H^8O^3N)^2Cu$ (précipité microcristallin bleu).

Analyses : a) dérivé argentique, dosage de Ag (Vohlard) : subst. 0 g. 255 ; SCNK $n/20$: 20 cm^3 3 ; Ag : 0 g. 1098 ; Ag o/o = 43,65 (calculé pour $C^6H^8O^3NAg$: 43,20 o/o).

b) Dérivé cuivrique. — Subst. 0 g. 370 ; OCu 0 g. 0875 ; Cu = 0 g. 0699 ; Cu o/o = 18,89 (calculé pour $[C^6H^8O^3N]^2Cu$: 18,29 o/o).

CHAPITRE V

MÉTHODES DE PRÉPARATION DES ACIDES DILACTYLIQUES ACTIFS

§ 1. — A L'AIDE DES ALCALOÏDES

a) *Cristallisation fractionnée des sels de brucine.* — Jungfleisch ⁽¹⁾ avait identifié le moins fusible des deux acides dilactyliques comme acide $(d + l)$, en observant que, par fractionnement de son sel de brucine, les cristaux obtenus avaient un pouvoir rotatoire variable. Ce savant, ne semble pas néanmoins avoir obtenu l'acide pur. J'ai tenté de nouveau le dédoublement par cet alcaloïde, sans arriver, non plus à des résultats satisfaisants. Ainsi, une séparation effectuée sur 20 g. d'acide $(d + l)$ a donné, après deux cristallisations, deux fractions extrêmes correspondant, chacune, à environ 2 g. d'acide. L'acide en a été retiré; son pouvoir rotatoire ⁽²⁾ était de -40° pour la fraction de tête et de $+6^{\circ}$ pour celle de queue. Nous verrons que l'acide actif pur a un pouvoir rotatoire d'environ 127° ; la séparation est donc fort incomplète.

b) *Cristallisation fractionnée des sels de strychnine.* — L'acide $(d + l)$ est dissous dans environ 10 fois son poids d'eau et traité par un excès de strychnine; on filtre. On laisse cristalliser sous cloche, en présence d'acide sulfurique.

⁽¹⁾ *G. R. Ac. Sc.*, 155 (1912), 799 et JUNGFLEISCH et GODCHOT, *C. R. Ac. Sc.*, 146 (1908), 26.

⁽²⁾ Sauf indication contraire, les données polarimétriques se rapportent à la radiation verte de Hg.

Après deux cristallisations successives, on arrive, à partir de 20 g. d'acide, à deux fractions extrêmes, correspondant, chacune à environ 2 g. d'acide de pouvoir rotatoire : — 51°7 pour les têtes et — 13°83 pour les queues (à 20° C. en solution aqueuse de titre 0,055).

Pour apprécier le degré de séparation, réalisé, j'ai préparé les sels de strychnine des acides dilactyliques actifs, ayant obtenu ces acides par une autre méthode de dédoublement.

Sel (1) de l'acide dilactylique dextrogyre (I) : $[\alpha]_D = -4034$

$$\frac{[\alpha]_I}{[\alpha]_V} = 3,27 \quad (\text{à } 20^\circ \text{ C. titre } 0,055).$$

Sel (2) de l'acide dilactylique lévogyre (II) : $[\alpha]_D = -5609$

$$\frac{[\alpha]_I}{[\alpha]_V} = 1,76 \quad (\text{à } 20^\circ \text{ C. titre } 0,055).$$

Ces sels sont tous deux des dilactylates neutre de strychnine comme le montre le dosage d'azote (Dumas).

Sel	Subst.	Vol. N° 18°/745 mm.	N	N o/o	calculé pour (C ²¹ H ²² N ² O ²) ² C ⁶ H ¹⁰ O ⁵ :
—	—	—	—	—	
(I)	0,4104	25,5	0,02873	7,01	6,74 o/o.
(II)	0,4005	24,0	0,02699	6,85	

Il n'a pas été possible de déterminer de façon précise leur hydratation.

Le produit des fractions de tête contient donc 90,5 o/o de sel de l'acide lévogyre et celui des fractions de queue, 81,7 o/o de sel de l'acide dextrogyre.

La strychnine permet, par conséquent, un dédoublement suffisamment poussé de l'acide (d + l) dilactylique et il est hors de doute qu'en opérant sur d'importantes quantités d'acide, on parviendrait, moyennant un nombre suffisant de cristallisations, aux acides actifs purs.

(1) Ce sel doit être nommé *L*-dilactylate de strychnine comme on le montrera plus loin.

(2) Ce sel doit être nommé *d*-dilactylate de strychnine.

§ 2. — ESSAIS DE DÉDOUBLEMENT PAR VOIE BIOCHIMIQUE

Jungfleisch et Godchot ⁽¹⁾ ont tenté le dédoublement du $(d + l)$ dilactylate de magnésium à l'aide de moisissures : *Penicillium glaucum* et *Aspergillus niger*, mais sans résultat. J'ai aussi essayé de dédoubler la $(d + l)$ dilactyldiamide avec les mêmes champignons sans plus de succès.

§ 3. — UTILISATION DU DÉDOUBLEMENT SPONTANÉ
DE LA $(d + l)$ DILACTYLDIAMIDE

La netteté du phénomène de dédoublement spontané présenté par la $(d + l)$ dilactyldiamide, m'a incité à l'utiliser comme procédé de préparation *pratique* des amides actives, à partir desquelles les autres dérivés actifs peuvent facilement être obtenus.

Pour mettre au point une méthode rationnelle, j'ai dû, tout d'abord, faire l'étude physico-chimique du phénomène, qui sera exposée au chapitre suivant.

⁽¹⁾ Travaux inédits (renseignement communiqué par M. Godchot).

CHAPITRE VI

ÉTUDE DU DÉDOUBLEMENT SPONTANÉ DE LA DILACTYLDIAMIDE EN SOLUTION AQUEUSE

§ 1. — ÉTUDE GÉNÉRALE DU PHÉNOMÈNE

a) *Historique.* — Depuis la découverte par Pasteur, en 1848 du dédoublement spontané du racémate ammoniacosodique ⁽¹⁾, ce phénomène a été étudié par divers chimistes, mais, l'accord n'a pu, pendant longtemps, se faire entre eux, sur son mécanisme. Ainsi, jusqu'en 1883, Pasteur, lui-même ⁽²⁾, l'attribuait à l'influence de poussières organisées ou à quelque cause dissymétrique extérieure; à la même époque, Jungfleisch ⁽³⁾ croyait à une inégale solubilité des deux inverses optiques.

Cependant, Scacchi ⁽⁴⁾ dans un remarquable mémoire sur le dédoublement spontané du racémate ammoniacosodique, avait démontré, depuis longtemps, que ce phénomène doit dépendre uniquement des variations, en fonction de la température, de la solubilité des corps actifs et de leur mélange.

Wyrouboff ⁽⁵⁾ montra l'importance des travaux de Scacchi,

⁽¹⁾ *Ann. Chim. et Phys.* [3], 24 (1848), 442.

⁽²⁾ Conférence Société Chimique (1883).

⁽³⁾ *Bull. Soc. Chim.* [2], 41 (1884), 222.

⁽⁴⁾ *C. R. Ac. Sc. Naples*, 4 (1865), 250.

⁽⁵⁾ *Bull. Soc. Chim.* [2], 45 (1886), 52.

il les confirma et les généralisa en montrant les conditions de dédoublement de divers autres racémates doubles (Na et K, Na et Rb, Na et Tl).

Ces divergences de vues cessèrent d'ailleurs, lorsque Vant' Hoff eut montré que la formation ou le dédoublement d'un racémique est un phénomène entièrement comparable à la formation ou à la décomposition d'un sel double. Comme un sel double, un racémique n'est stable qu'au-dessus (ou au-dessous) d'une certaine *température de transition*. Si cette température est accessible, le composé inactif dédoublable, peut être obtenu, selon la température de cristallisation, sous les deux formes : de mélange dédoublé ou de combinaison racémique ; le mélange dédoublé peut être constitué soit par un *conglomérat* des deux antipodes (cristaux enchevêtrés), soit par des individus cristallins des deux signes, bien séparés.

Si la température de transition n'est pas accessible, le corps n'est connu que sous un seul état : soit le mélange de *d* et de *l*, soit le racémique. Le premier cas est celui des asparagines, c'est aussi celui, comme on l'a montré, de la dilactyldiamide au sein des solvants organiques. Le second cas est, semble-t-il le plus fréquent, puisque le dédoublement spontané passe encore pour exceptionnel ⁽¹⁾. Mais, ce phénomène a pu, peut-être, très souvent passer inaperçu, soit à cause de la petitesse des cristaux obtenus, soit parce

(1) On trouvera, à propos du dédoublement spontané, dans l'alcool de la méthoxy 4-méthyl-désoxybenzoïne, signalé récemment par Mme Bruzau (*Ann. Chim.* [11], 1 (1934), 321), l'indication avec références bibliographiques de dix cas de dédoublements spontanés de substances organiques (y compris la dilactyldiamide) et de deux complexes métalliques. Il faut ajouter à cette liste les méthylmannosides [FISCHER et BEENSCH, *Ber. d. Chem. Gesell.*, 29 (1896), 2927], ainsi qu'au moins 4 tartrates (outre celui de Pasteur) : TNa_2 , TKaK , TRb_2 , TRbNa et le bimalate de NH_4 (WYROUBOFF, *loc. cit.*, ou VAN T'HOFF et collaborateurs, références données plus loin). Même après ces additions, la liste n'est, sans doute pas encore complète. On peut considérer, toutefois que le nombre de cas bien établis de dédoublements spontanés ne dépasse pas à l'heure actuelle une vingtaine.

que les cristallisations rapides conduisent en général à des conglomerats inactifs, soit, enfin, parce que l'on n'a pas examiné la nature des dépôts à diverses températures.

Van t'Hoff lui-même et ses élèves, ont étudié quelques cas, déjà connus ou nouveaux, de dédoublements spontanés et déterminé leurs températures de transition : racémate de Na et NH_4 ⁽¹⁾, de Na et K ⁽²⁾, bimalate de NH_4 ⁽³⁾, tartrate de Rb ⁽⁴⁾, de K ⁽⁵⁾.

L'ensemble de ces travaux — et de tous ceux publiés à l'époque, 1899 — a été résumé et coordonné par Bakhuis Roozeboom ⁽⁶⁾, dans un important mémoire qui, dans le cadre général de la théorie des équilibres chimiques, constitue un exposé fondamental et, à bien des égards, sans doute définitif, du problème ; il m'a servi constamment de guide dans toute cette partie de mes recherches.

§ 2. — ETUDE PHYSICOCHEMIQUE DU PHÉNOMÈNE ET APPLICATION A LA CONDUITE RATIONNELLE DU DÉDOUBLEMENT

a) *Représentation du phénomène.* — L'étude la plus générale d'un dédoublement spontané, dans un solvant donné, consiste à déterminer la composition des solutions saturées des mélanges, en toutes proportions possibles des deux antipodes, en équilibre avec tous les dépôts possibles.

Ces dépôts sont, ici, les deux antipodes et le racémique, ou leurs hydrates (on ne considère pas le cas de la congélation du solvant). Les résultats de cette étude seront représen-

⁽¹⁾ VAN T'HOFF et DEVENTER, *Z. Physik. Chem.*, **1** (1887), 165.

⁽²⁾ VAN T'HOFF, *Z. Physik. Chem.*, **17**, 506.

⁽³⁾ KENRICK, *Ber. d. Chem. Gesell.*, **30** (1897), 1749 ; ce remarquable mémoire indique pour la première fois les méthodes expérimentales particulières à ce genre de recherches ; VAN T'HOFF et DAWSON, *Ber. d. Chem. Gesell.*, **31** (1898), 528.

⁽⁴⁾ VAN T'HOFF et WOLF-MÜLLER, *Ber. d. Chem. Gesell.*, **31** (1898), 2206.

⁽⁵⁾ VAN T'HOFF et MÜLLER, *Ber. d. Chem. Gesell.*, **32** (1899), 857.

⁽⁶⁾ *Z. physik. Chem.*, **28** (1899), 859.

tés par un graphique dans l'espace, rapporté aux axes Ol (températures), Ol et Od (titres des corps droit et gauche) (fig. 5). Les trois nappes de la surface d'équilibre à pression constante représentent les solutions saturées en présence d'un seul dépôt (d ou l sur les nappes latérales, racémique, R sur la nappe médiane). Les arêtes correspondent aux solutions saturées en présence de deux dépôts : d (ou l) et R ou d et l , ab et $a'b'$ sont les courbes de solubilité des corps actifs

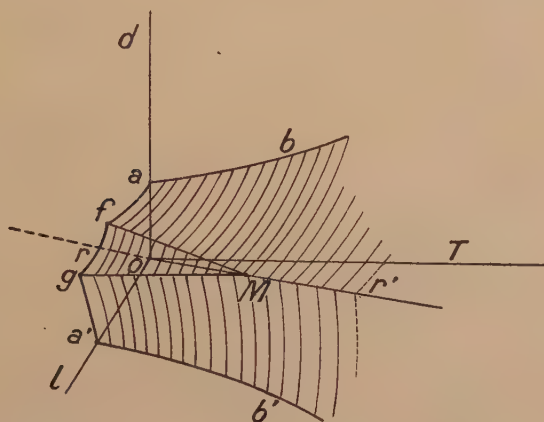


Fig. 5.

purs et rMr' la courbe de solubilité de a et l , en proportions égales, elle présente un point anguleux en M . M est le point (triple) représentant les solutions en équilibre avec les trois dépôts possibles à la température de transition. La surface est évidemment symétrique par rapport au plan bissecteur de l'angle dOl . On considérera seulement les *sections isothermes* de cette surface, qui présentent l'aspect de la figure 6.

En $abb'a'$ est représentée ⁽¹⁾ une isotherme à température

(¹) Les figures 5, 6, 7, sont purement schématiques, les courbes expérimentales ont un aspect différent, on a supposé ici, les composés actifs, anhydres et le racémique hydraté.

et l est indispensable pour éviter des tâtonnements ou des erreurs d'interprétation.

J'ai utilisé quelques constructions simples qui facilitent les raisonnements sur ces graphiques (fig. 7).

1° Les mélanges de même titre total $d + l = C^{\text{te}}$ sont sur des droites parallèles à dl (qui représente elle-même les mélanges solides des deux antipodes) je les appellerai droites (A).

2° Des solutions donnant une même rotation au polarimètre, dans des tubes de même longueur, se trouvent sur des

droites parallèles à Or [droites (B)], d'équation $d - l = \frac{\alpha_{\lambda}}{[\alpha]_{\lambda} \delta H}$

(H , longueur du tube en décimètres, α_{λ} rotation, $[\alpha]_{\lambda}$ pouvoir rotatoire du corps actif pur, δ densité de la solution).

En première approximation, on peut admettre que $[\alpha]_{\lambda}$ est une constante et prendre $\delta = 1$, en sorte que l'abscisse (ou l'ordonnée) à l'origine de ces droites est proportionnelle à la rotation observée.

3° Une droite OF est le lieu des points représentant les mélanges que l'on peut déduire, par addition d'eau, d'un mélange solide figuré par un point F sur dl [droites (C)].

4° On sait qu'étant donné un point P , représentant la *composition globale* d'un mélange hétérogène, à l'intérieur d'une des régions de solutions simplement saturées, telle que *alb*, la solution en équilibre est représentée par un point P' de l'isotherme, situé sur la droite qui joint P au point figuratif du dépôt en équilibre, ici l .

Voici maintenant comment on tire parti de ces considérations dans la pratique.

Supposons-nous en possession d'un mélange solide (lévogyre) représenté par F (fig. 7). Nous en faisons une solution saturée à température T^0 (1); elle est représentée

(1) Pour éviter les complications dues à la formation de racémique on n'opère qu'à des températures supérieures au point de transition.

par M , intersection de OF et de l'isotherme T^0 , h . Si, alors on refroidit jusqu'à une température inférieure t^0 , une partie de la substance se dépose. Si M se trouve dans le domaine des solutions simplement saturées à température t^0 , ce dépôt sera constitué par l pur, la solution en équilibre étant représentée par N sur l'isotherme t^0 , agb . La quantité de corps l déposé sera donnée par HG , différence des abscisses à l'origine des droites (A) relatives aux points M et N , puisque la diminution du titre, lorsque l'on passe de M à N est due uniquement à la précipitation de l . Si, au contraire, le point représentant le mélange solide initial (dextrogyre), moins actif que le précédent, se trouve, par exemple en F' , la solution saturée qu'il fournit à T^0 est représentée par M' situé dans la région des solutions doublement saturées inactives à la température t^0 ; le dépôt sera, alors constitué par l'excès de d , accompagné de conglo-mérat inactif. Si, toutefois, on a choisi ces deux températures T et t , telles que la différence des abscisses à l'origine des droites (A) correspondant à M' et à g , soit justement égale à $d - l$ (abscisse à l'origine of' de la droite (G) passant par F' , tout l'excès de d sera déposé quand la solution aura atteint la température t^0 (1). Ce sont là les meilleures conditions d'extraction de la partie active du mélange.

Sur le graphique les constructions indiquées permettent donc de résoudre sans calculs et très rapidement tous les problèmes qui se posent dans la pratique.

On peut encore procéder par évaporation lente de la solution au-dessus de la température de transition. Le point M (fig. 7) décrit la branche d'isotherme Mh par exemple.

La solution abandonnera tout l'excès de corps actif et tendra à devenir inactive; on en suit l'évolution au polarimètre

(1) Pratiquement, on prendra un intervalle de température un peu inférieur à celui ainsi déterminé, de façon à éviter avec certitude tout dépôt de l .

et, pratiquement, on arrête l'opération quand le pouvoir rotatoire est tombé à une valeur suffisamment faible.

Ce procédé est, d'ailleurs toujours employé concurremment au précédent pour achever la purification du produit provenant de la désaturation des solutions chaudes. Les cristaux contiennent toujours, en effet de l'eau-mère d'interposition, plus ou moins active, et leur pouvoir rotatoire n'est jamais maximum. Mais, si on les fait recristalliser, par évaporation lente, à température aussi constante que possible, les nouveaux cristaux sont à peu près exempts d'eau-mère d'interposition (qui ne constitue plus d'ailleurs qu'une impureté négligeable). Les premiers cristaux déposés sont les plus purs ; ceux formés en solutions moins actives sont soumis à une nouvelle recristallisation et obtenus alors parfaitement purs.

c) *Propriétés des solutions doublement saturées.* — Les solutions doublement saturées présentent, dans le cas actuel un intérêt particulier ; en effet, la composition de ces solutions, en présence du mélange solide, ne change pas lorsqu'on leur ajoute de *petites* quantités de l'un des constituants indépendants, par conséquent, leur activité optique reste constante. Elle est nulle si les deux dépôts sont constitués par *d* et *l* (au-dessus du point de transition), non nulle s'ils sont constitués par *d* ou *l* et R.

Etant donné la facilité des mesures polarimétriques, cette propriété les caractérise immédiatement et sans ambiguïté. Outre son application évidente pour la construction des isothermes, ce fait semble encore intéressant à d'autres égards.

1^o A température donnée, l'activité optique de la solution doublement saturée en racémique et corps actif en excès est une constante de l'espèce chimique active, au même titre que la dispersion rotatoire (1).

(1) Souvent, d'ailleurs, l'espèce active est très difficile à obtenir ou à conserver, non mélangée à son antipode.

2° Dans le cas de la ($d + l$) dilactyldiamide racémique, il est fort difficile d'obtenir des cristaux rigoureusement inactifs parce que ces cristaux se forment dans une liqueur pratiquement toujours active et conservent de l'eau-mère d'interposition. On évite des cristallisations répétées, en leur ajoutant une quantité d'eau insuffisante pour les dissoudre entièrement ⁽¹⁾, puis en agitant longtemps le mélange hétérogène au-dessus de la température de transition; la solution en équilibre est *rigoureusement* inactive ⁽²⁾, on la filtre et, par cristallisation à basse température, elle fournit le racémique *parfaitement pur*.

§ 3. — DÉTERMINATION DU POINT DE TRANSITION.

Je passerai d'abord en revue les principales méthodes utilisables pour cette détermination.

a) *Changement d'aspect de la substance par chauffage.*

— Les racémiques fortement hydratés et donnant un mélange inactif anhydre ou moins hydraté subissent la fusion aqueuse à la température de transition. La ($d + l$) dilactyldiamide racémique, faiblement hydratée (10 0/0 environ) ne donne lieu à aucun phénomène bien net par chauffage : le cristal se ternit simplement en conservant sa forme lorsqu'on le chauffe au voisinage de 40°.

b) *Examen des dépôts formés au sein des solutions optiquement inactives.* — L'aspect et le degré d'hydratation du racémique et du conglomerat ou du mélange inactif étant en général différents, l'examen des dépôts formés aux différentes températures au sein des solutions inactives doit per-

⁽¹⁾ Il est bon de déshydrater auparavant le racémique par séjour à l'étuve à 110°.

⁽²⁾ Le pouv. rot. de l'amide en solution saturée à 15°, étant de 85° environ, un polarimètre donnant le 1/100° de degré, avec un tube de 50 cm., accusera une quantité d'amide active égale à $\frac{0,01}{85 \times 5} = \frac{1}{42500}$ g. par centimètre cube.

mettre la détermination approchée du point de transition. Effectivement, cette méthode, convenablement appliquée ⁽¹⁾ a permis de situer le point de transition entre 30° et 40°.

c) *Méthode tensimétrique* ⁽²⁾. — A la température de transition, les tensions de vapeur des solutions saturées en *d* et *l* et des solutions saturées en racémique sont égales. Je n'ai pas appliqué cette méthode.

d) *Analyse thermique* ⁽³⁾. — Le mélange en faux équilibre étant refroidi en dessous de la température de transition, est ensemencé avec l'espèce stable à la température de l'expérience. On suit l'ascension du thermomètre : la température se fixe au point de transition. Ce procédé ne donne aucun résultat net avec la dilactyldiamide.

e) *Méthode dilatométrique*. — Ce procédé courant de détermination des températures de transformation a été maintes fois appliqué à l'étude des racémiques par Van t'Hoff et ses collaborateurs. Il réussit mal, cependant quand les volumes spécifiques avant et après transformation sont trop voisins ou quand cette dernière s'effectue trop lentement, comme c'est le cas pour la dilactyldiamide. Il faut sans doute attribuer à cette raison l'insuccès rencontré dans l'application de cette méthode.

f) *Détermination de la solubilité des mélanges inactifs*. — La courbe de solubilité des mélanges inactifs doit présenter un point anguleux à la température de transition ; mais, dans le cas de la dilactyldiamide, ce point est peu net, comme le montre la figure 8 (p. 58).

g) *Etude des solutions doublement saturées actives*. —

(1) Parmi les causes d'erreurs, il faut citer ce fait que, si pour une cause fortuite (échauffement ou légère activité initiale), des germes actifs viennent à se former, ils peuvent se maintenir et même s'accroître, bien en dessous de la température de transition, comme on le montrera plus loin. Les premières déterminations avaient fait indiquer [*Bull. Soc. Chim.*, [4], 53 (1933), 24], pour cette raison, une valeur trop basse pour la température de transition.

(2) VAN T'HOFF et DAWSON, *Ber. d. chem. Gesell.*, 31 (1898), 528.

(3) VAN T'HOFF et WOLF-MÜLLER, *Ber. d. chem. Gesell.*, 31 (1898), 2206.

L'étude des solutions doublement saturées actives permet, au contraire *dans tous les cas*, une détermination certaine du point de transition, et par deux voies différentes :

1° A la température de transition, le *pouvoir rotatoire* des solutions doublement saturées en corps actif et racémique s'annule.

2° A cette température, le *titre global* de ces solutions devient égal à celui des solutions saturées soit en mélange ($d + l$) soit en racémique.

De toutes les méthodes indiquées ces deux dernières, en particulier le procédé polarimétrique, sont les plus précises; elles ont conduit, comme on le verra, à fixer le point de transition entre 34°5 et 35°5.

§ 4. — PROCÉDÉS ET RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX CONSTRUCTION DES ISOTHERMES.

a) *Obtention des solutions saturées.* — Le mélange d'amides solides (finement pulvérisées et à l'état de variétés stables à la température de l'expérience) et d'eau est introduit dans un flacon de 40 cm³ environ de capacité fermé par un bouchon de caoutchouc, lequel est percé d'un trou, normalement obturé par un fragment d'agitateur. Ce flacon plonge entièrement dans l'eau d'un thermostat, chauffé et réglé électriquement, où la température peut être maintenue constante à 1/5 de degré. Le flacon est agité énergiquement pendant toute la durée de l'opération (12 heures) ou, au moins, plusieurs heures avant le prélèvement de la solution.

Pour prélever la solution on remplace le fragment d'agitateur par une pipette dont le tube contient, à sa partie inférieure du coton fortement pressé faisant office de filtre et plongeant jusqu'au fond du flacon; on aspire la solution dans la pipette en faisant le vide par l'autre extrémité ⁽¹⁾. Pen-

⁽¹⁾ KENRICK, *Ber. d. chem. Gesell.*, 30 (1897), 1749, employait un dispositif analogue, mais plus compliqué.

dant cette opération, qui est effectuée aussi rapidement que possible, le flacon est naturellement maintenu à l'intérieur du bain thermostatique.

La solution contenue dans la pipette est aussitôt répartie dans deux flacons tarés, en vue des deux déterminations qui permettront de fixer sa composition : examen polarimétrique et évaporation à sec.

b) *Mesure de l'activité optique des solutions.* — Lorsque l'on détermine une isotherme correspondant à une température supérieure à la température ambiante, la solution doit évidemment être diluée pour empêcher sa cristallisation dans le tube polarimétrique ; la dilution est encore rendue nécessaire du fait que la contenance des tubes polarimétriques excède en général notablement le volume de solution prélevé.

La rotation mesurée donne $d - l$ par la formule :

$$d - l = \frac{\alpha_{\lambda}}{[\alpha_{\lambda}]\delta H} \text{ (notations de la p. 48).}$$

Il faut donc connaître le pouvoir rotatoire de l'amide pure dans les conditions de l'expérience. Ce pouvoir rotatoire est donné, en fonction de la température t et du titre p (au moins pour des titres inférieurs à 0,05) par la formule :

$$[\alpha]_D = 90,22[1 - 0,00404(t - 15)](1 - 0,781p + 5,41p^2)$$

qui sera établie au chapitre suivant.

Pour n'avoir pas à déterminer δ à chaque opération, on a au préalable mesuré les densités relatives par rapport à l'eau des solutions à diverses concentrations ; voici quelques résultats obtenus :

titres :	0,01397	0,0150	0,0375	0,0498	0,0717	0,1052
densités						
relatives :	1,0032	1,037	1,0070	1,00985	1,0137	1,0187

On construit la courbe (presque rectiligne d'ailleurs) ; pour avoir la densité absolue δ , il suffit de multiplier la

densité relative trouvée par celle de l'eau à la température de la mesure polarimétrique.

c) *Détermination du titre total.* — 2 cm^3 environ de solution sont introduits dans un flacon taré et pesés. Le flacon est abandonné, ouvert, dans un dessiccateur à acide sulfurique; quand la solution est à sec, on porte le flacon dans une étuve à 110° jusqu'à poids constant (pour achever de déshydrater le racémique). Il est préférable d'évaporer à froid pour éviter des pertes. On mesure ainsi $d + l$. Ces deux déterminations permettent donc de calculer la composition de la solution.

d) *Construction des isothermes.* — Partant d'un mélange solide de d et l , on ajoute successivement des quantités croissantes d'eau et détermine ainsi les différents points de l'isotherme. Si on opère à *température inférieure au point de transition*, les premières solutions obtenues sont doublement saturées et actives, elles conservent une activité constante tant que l'un des antipodes n'est pas entièrement dissous, après quoi, le pouvoir rotatoire augmente par addition d'eau, tant que la solution reste saturée, si, du moins le mélange initial est notablement actif. Si, au contraire, le mélange initial n'est que faiblement actif, par dilution, le point représentatif pénètre dans le domaine du dépôt du racémique et le pouvoir rotatoire, d'abord constant, diminue ensuite en valeur absolue, par addition d'eau, tant que la solution reste saturée.

Si la *température est supérieure à celle de transition*, les premières solutions en équilibre sont inactives et ensuite, par addition d'eau, on obtient des solutions simplement saturées dont l'activité optique augmente *toujours* par addition d'eau.

Ce comportement différent, de part et d'autre du point de transition, découle immédiatement de l'examen des isothermes et des constructions indiquées.

On ne peut, toutefois, faire des déterminations satisfaisan-

tes avec des mélanges dont le titre total est trop voisin de 1, car l'équilibre s'établit mal dans une masse presque pâteuse; aussi, pour la détermination complète d'une isotherme, faut-il utiliser plusieurs mélanges solides d'activités optiques diverses, de façon à avoir toujours une quantité de solution suffisante pour qu'un brassage énergique du solide puisse être obtenu par l'agitation. On peut, à titre de contrôle, vérifier que le point N de l'isotherme passe par les points M et l (fig. 7), lorsqu'on connaît la composition globale du mélange M mis en œuvre; cette vérification n'est possible que très approximativement, étant donné les causes d'erreurs, aussi a-t-elle surtout pour but de constater que *l'on a bien toujours affaire au même dépôt en équilibre*.

D'ailleurs, la construction *complète* d'un grand nombre d'isothermes est inutile; leur forme générale ayant été reconnue, il suffit d'en déterminer, selon la température, deux ou trois points: la solubilité du corps actif pur, du ($d + l$) et, en dessous du point de transition la composition des solutions doublement saturées actives.

Les mesures ont été faites, indifféremment avec des mélanges dextrogyres ou lévogyres et on a pu, ainsi vérifier la *symétrie absolue* des isothermes par rapport à la bissectrice de l'angle des axes.

e) *Résultats expérimentaux*. — Les résultats expérimentaux les plus importants sont indiqués dans le tableau ci-contre. On a exprimé, en fonction de la température (col. 1), le titre (évalué en grammes d'amide anhydre dans 100 gr. de solution) des différentes solutions saturées: solutions saturées en corps d ou l (col. 2); solutions saturées inactives en présence de $d + l$ à l'état de mélange dédoublé ou de conglomerat (valeurs données entre parenthèses quand le dépôt en question est en faux équilibre) (col. 3); solutions saturées inactives en présence de racémique (col. 4). Dans la seconde partie du tableau figurent les résultats relatifs aux solutions doublement saturées (supposées dextrogyres).

(1) t	(2) d ou l	(3) $d + l$	(4) racé- mique	Solutions doublement saturées			
				titre global (5)	d (6)	l (7)	α_{0v}^{15} (8)
17,0	8,0	»	12,54	»	»	»	»
* 19,7	9,7	(16,2)	14,8	14,56	8,78	5,78	2°75
22,2	»	»	»	15,50	8,95	6,55	2°29
25,0	10,3	(17,2)	16,68	16,37	9,245	7,12	1°94
* 29,85	11,2	(20,1)	19,9	19,8	10,5	9,3	0°94
32,85	11,7	(21,8)	21,63	21,4	»	»	»
34,0	»	»	»	22,65	11,65	11,10	0°53
34,5	»	»	»	23,2	11,7	11,5	0°29
35,0	»	»	»	23,34	11,69	11,65	0°04
35,5	12,4	23,7	23,7	23,7	11,85	11,85	0°00
* 40,5	13,9	25,8	»	[solutions doublement saturées inactives]			
48,5	16,45	30,25	»				
60	20,1	36,2	»				
80	27,5	47,5	»				
100	35,25	59,9	»				

Dans la colonne 8, on a indiqué la rotation α_{0v}^{15} sous 10 cm. ; de ces solutions doublement saturées ; pour que les nombres soient comparables, les résultats des mesures ont été ramenés, à l'aide de la formule donnée ci-dessus à la température de 15° et calculés en supposant que l'amide possède son pouvoir rotatoire limite $[\alpha_0^{15}]_v$ (pour $p = 0$ et $t \doteq 15^\circ$).

Les courbes de la figure 8 traduisent ces résultats, la position du point de transition résulte immédiatement de leur examen, on voit qu'il se situe au voisinage de 35°5.

La figure 9 indique l'aspect des isothermes, comme il a été dit, on s'est borné à reconnaître leur forme générale en déterminant une dizaine de points de chacune des isothermes signalées par un astérisque au tableau précédent. On a constaté que les branches correspondant aux dépôts de *d* ou de *l* sont très sensiblement rectilignes. Quant à la branche relative au dépôt de racémique, c'est aussi presque une droite,

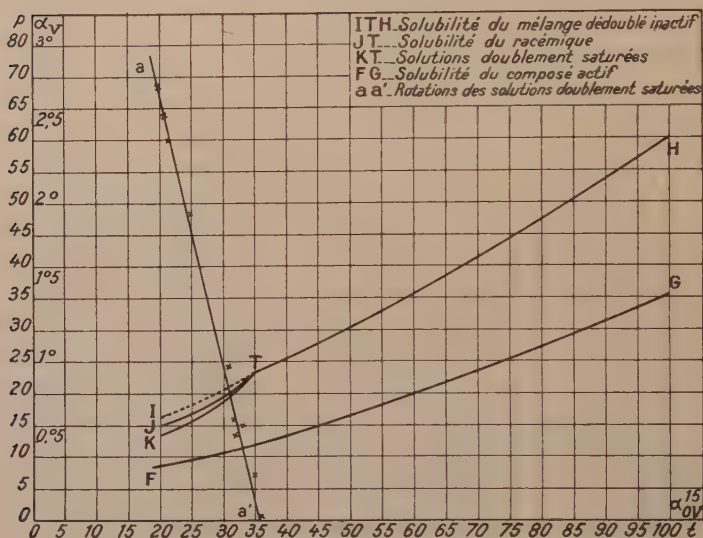


Fig. 8.

le titre total se maintenant toujours très voisin de celui des solutions doublement saturées, la solubilité du racémique en équilibre étant, toutefois très légèrement supérieure à celle du mélange de *d* et de *l* en solution doublement saturée. Les mesures sont particulièrement délicates dans cette région, étant donné les faibles rotations observées.

Les tronçons de droites tracés en tirets, prolongements des deux branches rectilignes latérales permettent, par leur

intersection de déterminer la solubilité du mélange dédoublé en faux équilibre, au-dessous de la température de transition; les nombres figurant entre parenthèses dans la colonne 3 du tableau ci-dessus ont été ainsi calculés. Ces portions d'isothermes représentent d'ailleurs des solutions très aisément réalisables par suite de la grande lenteur avec laquelle, aux températures voisines de 20° , le mélange inactif se transforme en racémique hydraté.

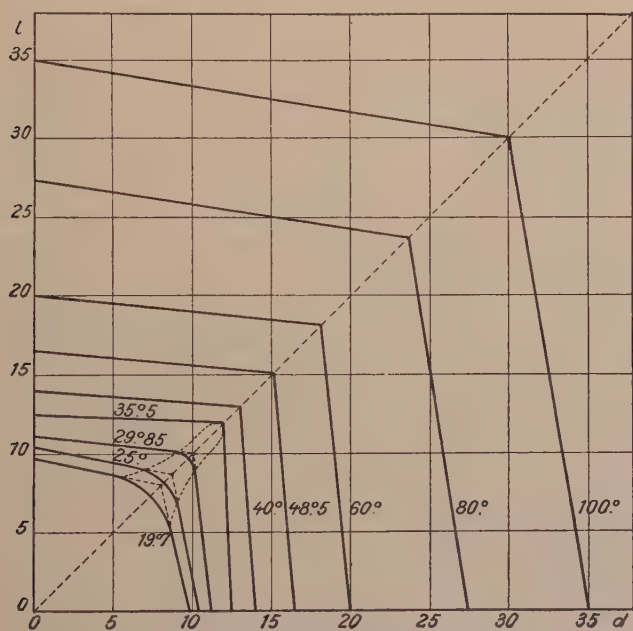


Fig. 9.

Sur la figure 9 on a tracé en outre, en pointillé, la courbe représentant les solutions doublement saturées aux diverses températures et qui limite le domaine de stabilité du racémique; on voit que jusqu'aux environs de 20° , ce domaine est assez réduit.

Pour la netteté de la figure, on n'a tracé que les isothermes déterminées expérimentalement (en totalité ou par deux ou trois points). A l'aide des courbes de la figure 8, on interpole les isothermes intermédiaires. Ce réseau d'isothermes tracé à grande échelle permet, comme on l'a vu, de résoudre tous les problèmes que pose la pratique du dédoublement.

§ 5. — RÉALISATION DU DÉDOUBLEMENT SPONTANÉ

a) *Obtention d'un mélange contenant un notable excès de l'un des antipodes.* — 1° *Triage à la main des cristaux de d et l séparés.* — Une solution d'amide ($d + l$) saturée à 50° est abandonnée dans un vase haut, recouvert d'un large verre de montre ; on la porte dans une étuve à 40°. Au bout de quelques heures se forment des germes cristallins, on les laisse s'accroître lentement pendant plusieurs jours jusqu'à ce que des cristallisations désordonnées se produisent à la surface du liquide, sur les parois du verre ou les cristaux déjà formés eux-mêmes. On obtient ainsi des cristaux atteignant facilement 0 g. 2 à 0 g. 3 rarement davantage. La distribution topographique des cristaux de chaque signe semble se faire absolument au hasard.

Les petits cristaux (0 g. 05 à 0 g. 1) sont en général bien individualisés, leur pouvoir rotatoire dépasse 80° pour la raie verte du mercure. Les plus gros sont très souvent hétérogènes : accolés, soudés ou même emboîtés, les cristaux de signes contraires s'associant aussi fréquemment que ceux de même signe ; ils présentent même souvent une structure en couches parallèles (fig. 11, p. 68) qui se rencontre aussi bien sur des cristaux actifs purs que sur d'autres à pouvoir rotatoire très faible et qui sont sans doute formés de couches de signes différents. Cette structure est peut être attribuable à

de petites variations de température (ouverture de la porte de l'étuve par exemple). La variabilité du pouvoir rotatoire des cristaux m'avait d'abord fait admettre la possibilité de syncristallisation des deux antipodes ; mais l'examen d'un grand nombre de cristaux, petits mais bien formés (à température aussi constante que possible), au sein de solutions d'activités variant entre des limites fort étendues a fait abandonner cette hypothèse. En effet, tous ces cristaux, bien secs et lavés, présentaient un pouvoir rotatoire constant et maximum, à de très petites variations près.

Il faut trier les cristaux à la main, en ne gardant que les plus gros et les plus homogènes, étudier au polarimètre le signe des solutions qu'ils fournissent et rassembler dans un même récipient les solutions de même signe, en mettant à part les solutions provenant des cristaux les plus purs. On conçoit la lenteur du procédé.

2° *Accroissement de germes de signes connus.* — On enseme la solution légèrement sursaturée en $(d + l)$ avec des germes de signes connus et on l'abandonne à l'étuve à 40° où elle se désature et s'évapore lentement. Aucun signe extérieur ne permettant de distinguer les deux antipodes, les germes sont peints, à une de leurs extrémités avec un vernis, de couleur différente pour chaque signe ; les cristaux étant parfaitement transparents, cette marque reste visible après leur accroissement. L'opération est lente et fort délicate ; le récipient doit être entièrement paraffiné et les moindres variations de température doivent être évitées, mais on peut obtenir de fort beaux cristaux pouvant atteindre 1 g.

Si on introduit le même nombre et des masses aussi égales que possible de germes des deux signes, dans une solution, d'abord *rigoureusement* inactive, on constate qu'elle acquiert, au bout d'un certain temps, une activité optique parfois notable ($\pm 0^{\circ}5$) ; pour des raisons inconnues, certains germes s'accroissent plus vite que d'autres, mais il n'y a

pas de relation *régulière* entre cette vitesse et le signe du cristal ⁽¹⁾.

3^o *Cristallisation privilégiée d'un seul antipode, par amorçage avec un germe de signe connu.* — Ce procédé est une application d'une expérience bien connue de Gernez ⁽²⁾. Je l'ai réalisé de la façon suivante :

On laisse refroidir *très lentement*, dans un flacon bouché, la solution inactive saturée à 80° (on l'a fait bouillir, auparavant, pour dissoudre les germes qui auraient pu se former au moment où on l'introduit dans le flacon). Quand la température est descendue vers 40° ou 50°, on introduit une petite quantité d'amide (droite, par exemple), finement pulvérisée (le 1/1000^e du poids de racémique suffit). La cristallisation de l'antipode droit se déclenche aussitôt. On essore rapidement. Le filtrat contient un excès d'antipode gauche, qui se dépose à son tour, lorsqu'on le laisse refroidir, jusqu'à la température ordinaire, et la liqueur résiduelle n'est plus que très faiblement dextrogyre.

La réussite de l'opération est très variable, elle demande une certaine habitude. On peut avoir dans le premier dépôt, trois fois plus de l'antipode ensemencé que de l'autre mais, en général, le résultat est moins bon. Néanmoins ce procédé a été le seul, finalement utilisé, car il est d'une application fort rapide et permet d'opérer sur des masses de corps à dédoubler de plusieurs centaines de grammes.

On s'est longtemps demandé si ce phénomène de Gernez

(1) JUNGFLEISCH, *Bull. Soc. Chim.* [2], 41 (1884), 222, avait fait des expériences analogues sur le tartrate ammoniaco-sodique; il avait conclu d'essais répétés que le sel droit, qui se déposait toujours en plus grande quantité devait être moins soluble que le gauche dans la solution (*d* + *l*). Je ne saurais partager cette opinion, la parfaite symétrie des isothermes ayant toujours été constatée et vérifiée de nouveau dans le cas étudié. J'attribue les résultats obtenus par cet illustre chimiste à une dissymétrie initiale de la liqueur, qui a pu parfaitement passer inaperçue, étant donné la précision réduite des mesures polarimétriques à cette époque.

(2) *C. R. Ac. Sc.*, 63 (1866), 843.

est possible quand le racémique est stable ici, par conséquent, au-dessous de 35° . La question semble déjà avoir été résolue par l'affirmative (1). J'ai pu, en effet, constater que le procédé décrit plus haut réussit encore quand on ensemence une solution sous-refroidie. A 28° , c'est-à-dire, bien en dessous du point de transition, la « cristallisation forcée » se produit encore incontestablement, mais le rendement est mauvais (3 à 4 o/o d'excès de l'un des antipodes).

b) *Extraction du composé actif pur, par traitement du produit partiellement actif.* — Le mode opératoire a été décrit plus haut (p. 47).

On procède à une première purification par désaturation de la solution préparée avec le produit partiellement actif, le choix des températures de saturation et de cristallisation dépendant, comme il a été dit, de l'activité initiale; puis les cristaux obtenus dans cette première opération sont soumis à une dernière cristallisation dans l'eau par évaporation lente (Pour cette dernière opération, on pourrait recourir à des cristallisations dans l'alcool; le solvant est plus volatil, mais la solubilité y étant bien moindre que dans l'eau, on en a, en définitive, rejeté l'emploi; en outre, il est difficile d'y obtenir de beaux cristaux).

Ce procédé permet ainsi de préparer les dilactyldiamides des deux signes, leur pouvoir rotatoire s'écartant à peine de $1/10^{\circ}$ de degré de celui du corps actif pur ($90^{\circ}22$ à 15°C . et pour une dilution infinie).

(1) JÆGER, *Le Principe de Symétrie* (Paris, 1925), 245.

CHAPITRE VII

LES ACIDES DILACTYLIQUES ACTIFS ET LEURS DÉRIVÉS

§ 1. — DILACTYLDIAMIDES ACTIVES

On commencera par l'étude des *amides*, points de départ pour la préparation des acides actifs.

Etude physique. — a) *Point de fusion* : 184° ; P. F. des mélanges d'amides *d* et *l* : voir p. 32.

b) *Solubilité* dans l'eau aux diverses températures : voir tableau de la page 57.

c) *Densités relatives des solutions aqueuses* : voir p. 54.

d) *Etude polarimétrique.* — La connaissance précise du pouvoir rotatoire de cette amide et de ses variations en fonction de la température et du titre ayant été nécessaire pour la détermination des isothermes de solubilité, j'ai fait l'étude polarimétrique détaillée de ce corps ; j'ai également étudié la dispersion rotatoire (toutes les données ci-dessous se rapportent à des solutions aqueuses).

1° *Dispersion rotatoire.*

Longueurs d'onde λ	Rotations observées α_{λ}	Rapports de dispersion $\alpha_{\lambda}/\alpha_v$	Rotations calculées α'_{λ}
—	—	—	—
5 893 Å (D)	— 7,38	0,842	— 7,37
5 780 (J)	— 7,70	0,878	— 7,70
5 461 (V)	— 8,765	1,000	
4 917	— 11,08	1,264	— 11,20
4 358 (I)	— 15,12	1,725	
4 047	— 18,40	2,099	— 18,32

(mesures faites à 19° C. avec une solution de titre $p = 0,05$).

La dispersion rotatoire est convenablement représentée dans l'intervalle spectral utilisé par une formule de Drude à un seul terme⁽¹⁾: $\frac{\alpha_\lambda}{\alpha_v} = \frac{2,578 \cdot 10^7}{\lambda^2 - 2011^2} (1)$ (λ évalué en μ). Les constantes de cette formule ont été déterminées à partir des mesures faites pour les raies (V) et (I), les nombres de la 4^e colonne du tableau ont été calculés d'après cette formule. Lorsqu'on fait varier la température ou la concentration, la dispersion rotatoire ne change pas, au moins dans la limite des erreurs expérimentales.

2° Variation avec la température. — Le pouvoir rotatoire de la dilactyldiamide varie considérablement avec la température, comme le montre le tableau ci-dessous :

températures t	rotations observées α_v	densité des solutions δ	pouvoirs rotatoires observés $[\alpha]_v$	pouvoirs rotatoires calculés $[\alpha]_v$
80	— 10,26	1,0115	— 91,96	
100	— 10,16	1,0112	— 90,58	— 90,04
120	— 10,08	1,01105	— 89,89	— 89,52
150	— 9,96	1,0165	— 88,84	
230 ⁷⁵	— 9,515	1,0088	— 85,03	— 85,69
320 ⁷⁵	— 9,20	1,0063	— 82,42	— 82,05
420	— 8,88	1,0030	— 79,86	

(mesures faites avec une solution de titre 0,055, en lumière verte du mercure).

La variation du pouvoir rotatoire avec la température est sensiblement linéaire, de 10° à 32°. Dans cet intervalle de températures, il est donné par la relation :

$$[\alpha]_v = 88,84 - 0,359(t - 15) \quad \text{ou} \quad [\alpha]_v = 88,44[1 - k(t - 15)]$$

$$k = 0,00404 \quad (2)$$

qui se vérifie, comme on le voit (nombre de la 5^e colonne),

(1) Le terme $\lambda_0 = 2011$, ne saurait évidemment être considéré comme représentant, même approximativement la longueur d'onde d'une bande d'absorption (BRUHAT, *Traité de Polarimétrie*, Paris, 1930, 238).

avec une précision de l'ordre du $1/200^e$, en général suffisante.

3° *Variation avec la concentration.* — Le pouvoir rotatoire diminue légèrement, quand le titre augmente, comme le montre le tableau suivant :

Titres	Rotations	Densités	Pouv. rot. observés	Pouv. rot. calculés
p	α_v	δ	$[\alpha]_v$	$[\alpha]_v$
*0,0496	—8,76	1,00838	—87,22	
0,0396	—6,96	1,00649	—87,35	—87,37
0,0375	—6,59	1,00546	—87,47	—87,44
*0,0250	—4,42	1,00305	—88,00	
0,0140	—2,50	1,00172	—88,34	—88,42
*0,0126	—2,23	1,00150	—88,61	

(mesures à 19°C en lumière verte du mercure).

Les nombres figurant à la cinquième colonne du tableau sont les pouvoirs rotatoires calculés au moyen d'une formule parabolique, dont les coefficients ont été déterminés à partir de trois mesures indiquées par un astérisque.

$$[\alpha]_v = [\alpha_0]_v(1 + mp + np^2) \quad (3),$$

avec :

$$[\alpha_0]_v = 89,38, \quad m = 0,781, \quad n = 5,41$$

$[\alpha_0]_v$ est la valeur limite du pouvoir rotatoire, pour une dilution infinie. Cette formule n'est évidemment applicable qu'aux solutions de titre compris entre 0,01 et 0,05, comme celles dont on déterminait le pouvoir rotatoire pour le tracé des isothermes.

4° *Indépendance de ces diverses variations.* — On a signalé plus haut que les variations de température et de concentration n'affectent pas la dispersion rotatoire. Cela semble indiquer que celles constatées pour le pouvoir rotatoire, ne sont vraisemblablement pas imputables à des phénomènes d'ordre chimique (équilibres tautomériques). En effet, les solutions de dilactyldiamide ne présentent pas de *mutarotation*.

En outre, on a vérifié que le coefficient k de la formule (2)

ne dépend pas de la concentration et que m et n de (3) sont indépendants de la température.

En conséquence, si, par application de (2), on ramène le coefficient $[\alpha_0]_v$ de (3) à la température de 15° , on a une nouvelle valeur, relative à cette température (à laquelle sont habituellement rapportées les mesures polarimétriques) :

$$[\alpha_0^{15}]_v = \pm 90^{0.22}.$$

Enfin, si, au lieu d'opérer avec le composé actif pur, on prend des mélanges en proportions connues des deux antipodes, on constate que les coefficients des formules (1), (2) et (3), conservent les mêmes valeurs ⁽¹⁾. Pour de tels mélanges, le titre qui intervient dans la formule (3) est alors le *titre total* en amides d et l , et il faut seulement remplacer dans cette formule, le terme $[\alpha_0]_v$ par $(d - l) [\alpha_0]_v$.

En résumé, soit pour des solutions d'amides actives pures, soit pour des mélanges des inverses optiques, on constate une *superposition pure et simple des effets étudiés ci-dessus*. Le pouvoir rotatoire de la dilactylidiamide en solution aqueuse est donc donné par la formule générale :

$$[\alpha_p^l]_\lambda = (d - l) \times 90,22 [1 + 0,00404(15 - t)] (1 - 0,781 p + 5,41 p^2) \frac{2,578.10^7}{\lambda^2 - 2011^2}$$

applicable aux solutions diluées ($p < 0,05$) et au voisinage de la température ordinaire ($p = d + l$, λ en μ . Å) ⁽²⁾.

e) *Description cristallographique des dilactylamides actives*. — Cette étude a été faite, comme celle de la combinaison racémique ⁽³⁾ par M. Manville.

(1) Fait conforme à ce que l'on sait de l'inexistence des racémiques en solution.

(2) J'ai eu à ma disposition, pour cette étude polarimétrique, un polarimètre de Jobin et Yvon, à cercle de 16 cm., vernier au $1/100^\circ$ de degré, muni d'un monochromateur Bruhat.

(3) Voir plus haut p. 32.

1° *Dilactyldiamide lévogyre*. — Les cristaux se présentent sous la forme d'un prisme hexagonal terminé par des pyramides hexagonales, leur aspect est à s'y méprendre celui de la forme la plus commune du quartz (quartz bipyramidé). Les faces du prisme peuvent d'ailleurs être très réduites ou

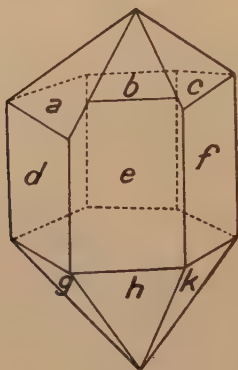


Fig. 10. — Dilactyldiamide active.



Fig. 11. — Section d'un cristal stratifié.

même faire défaut ⁽¹⁾ (fig. 10). L'examen d'une section perpendiculaire aux arêtes du prisme, indique que la cristallisation s'est faite par enveloppes successives ⁽²⁾ (fig. 11).

Les mesures des angles dièdres du prisme montrent que la section droite de celui-ci est un hexagone régulier (angles

⁽¹⁾ Les cristaux soumis à M. Manville avaient été obtenus dans l'eau, voir p. 31.

⁽²⁾ Voir p. 60.

de 120^0). Les mesures des angles dièdres des différentes faces des pyramides avec les faces adjacentes du prisme on donné des valeurs comprises entre $147^0 40'$ et $147^0 55'$: ces dièdres sont tous égaux et les pyramides sont symétriques par rapport à la section droite du prisme.

L'examen du cristal en lumière polarisée convergente, montre qu'il est biaxe ; le plan des axes optiques se confond avec la face, ^e qui est, en réalité, une face g^1 . Il résulte de là que le cristal appartient au *système orthorhombique*.

On a ainsi tous les éléments pour le calcul des paramètres du cristal. En adoptant la convention de Wyruboff (de préférence à celle de Miller), ce calcul donne les paramètres suivants :

$$\begin{array}{l} a : b : c \\ 0,5773 : 1 : 0,7898 \end{array}$$

En notation de Lévy, les faces du prisme hexagonal sont m et g^1 ; les 4 faces de la pyramide qui passent par les arêtes b' de Lévy seront notées $b^{1/2}$, tandis que les deux autres, passant par l'intersection de p et g^1 seront $e^{1/2}$.

Bien que le cristal donne une solution lévogyre, il ne porte aucune trace d'hémiédrie (¹) ; un essai de figures de corrosion n'a pas donné de résultats nets. Le cristal a la forme holoèdre.

Le plan des axes optiques se confond avec la face g^1 , l'angle des axes optiques autour de la verticale est d'environ 75^0 , en lumière du sodium.

En lames minces, la biréfringence est très vive ; elle n'a

(¹) PASTEUR a montré [*Ann. Chim. et Phys.* (3), 38 (1853), 437] que l'on peut faire apparaître l'hémiédrie sur des cristaux qui habituellement ne la présentent pas en les faisant cristalliser en présence de certaines impuretés (l'ammoniaque, dans le cas de la tartramide) je n'ai jamais constaté de facettes hémiédriques sur la dilactyldiamide, même cristallisée dans l'ammoniaque, ni dans aucun solvant. JÆGER (*Le Principe de Symétrie*, 336) rattache l'énantiomorphisme des formes cristallines au *contraste chimique* entre les substituants des carbones asymétriques.

pu être mesurée, vu la difficulté de tailler dans ce cristal, friable et fibreux des plaques minces plan parallèles.

2^o *Dilactyldiamide dextrogyre*. — Le cristal a la même forme extérieure et les mêmes caractères cristallographiques que l'échantillon lévogyre. Rien ne distingue, du point de vue cristallographique les deux amides *d* et *l*.

3^o *Conglomérat inactif*. — L'échantillon de conglomerat inactif avait été obtenu par refroidissement lent d'une solution saturée bouillante d'amide (*d* + *l*), jusqu'à la température ordinaire. Il n'a montré que des cristaux confus et indéterminables; on y a retrouvé, cependant au microscope les formes déjà observées pour les cristaux droits et gauches, accompagnées de racémique, qui s'était formé à basse température.

b) *Etude chimique*. — Les propriétés chimiques des dilactyldiamides actives sont les mêmes que celles indiquées pour le composé (*d* + *l*). Traitées par l'acide sulfurique étendu ou la soude à 10 o/o, elles conduisent aux acides actifs. Mais l'hydrolyse par l'acide sulfurique provoque toujours une notable racémisation, d'autant plus considérable que cet acide est plus concentré et, pour cette raison ce procédé de préparation des acides actifs doit être rejeté.

Les solutions d'amides actives dissolvent l'oxyde mercurique rouge, à chaud, et abandonnent par refroidissement un précipité amorphe de *dérivé mercurique*, tout à fait insoluble analogue à celui précédemment décrit par le corps (*d* + *l*) et régénérant l'amide active sous l'action des acides.

Racémisation. — A la température d'environ 225°, l'amide active, fondue se racémise, une partie se sublime en petites aiguilles, qui chauffées *ensemble* fondent à 184° (amide *d* + *l*); une autre partie se transforme en *imide*, par perte d'ammoniac. Mais l'imide ainsi obtenue est toujours inactive. *Même en opérant aux plus basses températures auxquelles se produise l'élimination d'ammoniac, il a été*

impossible d'obtenir l'imide active et on a toujours recueilli le produit fusible à 122° déjà décrit. Il n'est pas possible de dire si l'imidisation est antérieure à la racémisation, ou si cette dernière constitue le phénomène initial; mais la première hypothèse paraît la plus vraisemblable, en effet, l'amide active restée fondue à 225° conserve, en grande partie, son activité optique. Dès lors la volatilité de l'amide serait imputable à la formation initiale de $(d + l)$ imide (qui, elle, est très volatile), une partie de l'imide formée se recombinaut dans les régions froides à l'ammoniac dégagé pour redonner la $(d + l)$ amide (qui se dédouble aussitôt, par cristallisation, comme il a été dit). Cette interprétation est analogue à celle donnée pour la sublimation du chlorure d'ammonium.

§ 2. — ACIDES *d* ET *l* DILACTYLIQUES

Ces acides s'obtiennent en traitant les amides actives par la soude à 10 o/o; on décompose par l'acide sulfurique le sel de sodium formé, puis extrait et fait recristalliser, exactement comme il a été dit pour l'acide $(d + l)$. L'acide obtenu est du même signe que l'amide génératrice. Les acides actifs sont très hygroscopiques et cristallisent beaucoup plus difficilement que le $(d + l)$, qui est d'ailleurs, probablement un racémique vrai. P. F. : 88° [l'acide $(d + l)$ fond à 112°].

Pouvoir rotatoire. — $[\alpha^{17}]_D = \pm 12608$ (dans l'eau titre 0,09).

Dispersion rotatoire. — $\frac{\alpha_D}{\alpha_V} = 0,891$, $\frac{\alpha_1}{\alpha_V} = 1,725$

dans l'éther le pouvoir rotatoire est manifestement plus élevé et de l'ordre de 180° .

Ses solutions diluées ne se racémisent pas sensiblement. même à l'ébullition, mais seulement, en présence d'acides forts.

§ 3. — ANHYDRIDES DILACTYLIQUES d ET l .

Quand on traite l'acide dilactylique actif par l'anhydride acétique, selon le mode opératoire indiqué pour l'acide ($d + l$), on obtient l'anhydride actif, de *signe opposé* à celui de l'acide générateur : $E_{20} = 108^0-110^0$, $n_D^{20} = 1,44549$, $d_4^{20} = 1,2100$, valeurs sensiblement identiques à celles données pour le composé ($d + l$). Refroidi dans le chlorure de méthyle il ne cristallise pas nettement, mais se prend en masse vitreuse; son point de fusion semble donc inférieur à celui de l'anhydride ($d + l$), qui fond à 36^0 .

Pouvoir rotatoire. — $[\alpha]_D = \pm 18^057$ (dans le benzène, titre 0,1).

Dispersion rotatoire. — $\frac{\alpha_D}{\alpha_V} = 0,90$, $\frac{\alpha_I}{\alpha_V} = 1,26$.

Exposé à l'air, il s'hydrate rapidement donnant l'acide actif que l'on obtient ainsi facilement à l'état cristallisé. Si on fait réagir l'anhydride actif sur l'éther aqueux, on peut étudier cinétiquement l'hydratation, au polarimètre et observer le changement de signe, par transformation en acide. On constate que la réaction est *bimoléculaire*; d'autre part, l'étude de la dispersion rotatoire aux différents instants, selon la méthode de *Darmois*, montre que les cordes de dispersion rotatoire pour les (α_V et α_I) sont *très exactement concourantes*, ce qui confirme la régularité de l'hydratation.

§ 4. — DIACYLATES D'ÉTHYLE ACTIFS

En raison de l'action racémisante de l'acide sulfurique, on a dû le préparer par action de l'anhydride actif sur l'alcool éthylique.

Liquide, $E_{20} = 123^0-124^0$, $n_D^{28} = 1,418$, $d_4^{28} = 1,0300$.

(Valeurs très voisines de celles trouvées pour le $d + l$).

Pouvoir rotatoire. — $[\alpha]_D^{19} = \pm 109^0 27$, $\frac{\alpha_J}{\alpha_V} = 0,881$, $\frac{\alpha_I}{\alpha_V} = 1,685$.

Son signe est opposé à celui de l'anhydride et, par conséquent, le même que celui de l'acide.

§ 5. — SELS DES ACIDES DILACTYLIQUES ACTIFS

On a préparé ceux de sodium de magnésium.

a) *Sel de Na.* — $C^6H^8O^5Na^2$, extrêmement soluble, cristallise difficilement dans ses solutions aqueuses en aiguilles rayonnées, d'aspect analogue au sel ($d + l$).

$[\alpha]_D = 84^0 1$ (titre 0,05), de même signe que l'acide.

Dosage du sodium. — Subst. 0 g. 487; SO^4Na^2 0 g. 3240; Na = 0 g. 1051; Na o/o = 21,99. Calculé pour $C^6H^8O^5Na^2$: 22,33 o/o.

b) *Sels de magnésium.* — $C^6H^8O^5Mg \cdot 3OH^2$ cristallise assez facilement dans ses solutions aqueuses. Son aspect diffère de celui du sel ($d + l$) mais il n'a été obtenu qu'en cristaux confus.

$[\alpha]_V = 20^0 71$ ($p = 0,04$) de même signe que l'acide.

Hydratation. — Subst. 0,4175; perte à 120^0 : 0,1272; eau o/o = 30,71 (calculé pour $C^6H^8O^5Mg \cdot 3OH^2$: eau : 29,31 o/o).

L'hydratation de ce sel est exactement moitié de celle du racémique et égale à celle du sel (i).

Dosage de Mg. — Subst (anhydre) 0 g. 209; OMg : 0 g. 0541; OMg o/o = 28,8 (calculé pour $C^6H^8O^5Mg$: 28,44 o/o).

§ 5. — RELATION ENTRE LES SIGNES DES DÉRIVÉS DILACTYLIQUES ACTIFS ET CELUI DE L'ACIDE LACTIQUE

Il a été signalé que le lactate d'éthyle lévogyre conduit au dilactylate d'éthyle de même signe. Or, le lactate d'éthyle est de signe contraire à celui de l'acide lactique dont il

dérive ; la filiation des dérivés actifs de l'acide dilactylique à partir de l'acide lactique actif est donc la suivante ⁽¹⁾ :

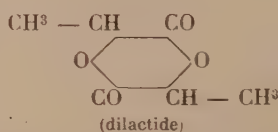
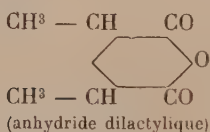
Acide *d* lactique → *d* lactate d'éthyle (lévog.) → [par (*d* + *l*) α bromo propionate d'éthyle sur *d* lactate d'éthyle sodé] *d* dilactylate d'éthyle ⁽²⁾ (lévog.) → *d* dilactyldiamide (lévog.) → acide

d. dilactylique (lévog.) ↗ anhydride *d*. dilactylique (dextrog).
 ↘ sels de Na, Mg (lévog).

On rapprochera ces faits de ceux constatés par Jungfleisch et Godchot ⁽³⁾ à propos de la transformation de l'acide lactique en acide lactyllactique et dilactide ; entre ces dérivés existent les relations de signes suivantes :

Acide *d* lactique → acide *d* lactyllactique (dextrog.) → dilactide (lévog.).

Les formules de l'anhydride dilactylique et du dilactide isomères



montrent que ces deux corps peuvent exister sous les deux formes *cis* et *trans*.

Pour l'anhydride dilactylique la forme *trans* doit être dédoublable en ses antipodes optiques, la forme *cis* étant inactive par nature.

Au contraire, pour les dilactides, c'est la forme *cis* qui doit être dédoublable et la forme *trans* inactive par nature.

Etant donné que seules les variétés optiquement actives et inactives dédoublables de chacun de ces deux composés sont

⁽¹⁾ La correspondance entre le *d* lactate d'éthyle et le dilactylate d'éthyle lévogyre avait été établie déjà par JUNGFLEISCH et GODCHOT (*C. R. Ac. Sc.*, **146** (1908), 26).

⁽²⁾ Accompagné de (*i*) dilactylate d'éthyle.

⁽³⁾ *C. R.* **141** (1905), 11.

connues ⁽¹⁾, il en résulte que l'anhydride dilactylique est un dérivé *trans* et le dilactide un dérivé *cis*.

Si on compare l'activité optique de ces deux isomères, on remarque que, dans les deux cas, le passage de l'acide lactique ($[\alpha]_D = \pm 2^{\circ}24$) à l'anhydride dilactylique ou au dilactide ($\alpha_D = \mp 298^{\circ}$) s'accompagne d'une forte augmentation du pouvoir rotatoire, bien moindre, toutefois dans le cas de l'anhydride dilactylique.

En outre, il y a changement de signe de l'activité optique lors du passage de l'acide lactique au dilactide et non lors du passage de l'acide lactique à l'anhydride dilactylique.

(¹) On verra, en effet, au chapitre suivant, qu'il a été impossible d'isoler l'anhydride (*i*) dilactylique.

CHAPITRE VIII

L'ACIDE (*i*) DILACTYLIQUE ET SES DÉRIVÉS COMPARAISON DES DEUX ACIDES DILACTYLIQUES INACTIFS

§ 1. — L'ACIDE (*i*) DILACTYLIQUE

a) *Préparation.* — Cet acide peut se retirer de son sel de magnésium, comme l'a fait Jungfleisch (voir p. 13).

Ayant, de préférence, adopté comme moyen de séparation des constituants (*d + l*) et (*i*), dans le mélange brut, la cristallisation fractionnée des amides, le point de départ pour la préparation de l'acide (*i*) a été le plus fréquemment la (*i*) dilactyldiamide extraite comme il a été dit de l'amide brute.

En raison de l'isomérisation provoquée par les solutions alcalines (voir p. 18), le seul procédé applicable est ici la saponification de l'amide (*i*) par l'acide sulfurique étendu.

L'amide (*i*) est dissoute dans la quantité théorique d'acide sulfurique $n/2$ puis chauffée 5 heures à douce ébullition dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. L'acide est extrait plusieurs fois à l'éther, puis soumis à la cristallisation dans un mélange d'éther et de benzène, comme on l'a dit pour l'acide (*d + l*). L'acide ainsi obtenu, cristallise difficilement, dans les solutions éthéro-benzéniques; son point de fusion est de 60 à 63°; il contient, en effet, toujours de faibles quantités d'acide (*d + l*) provenant, soit d'une légère isomérisation en cours d'hydrolyse, soit de traces d'isomère (*d + l*) dans l'amide initiale. Même par des cristallisations

répétées, au sein des solvants les plus divers, on n'arrive que péniblement à remonter le point de fusion au-dessus de 70° ⁽¹⁾.

J'ai constaté que, chauffé avec de l'anhydride acétique, dans les mêmes conditions que l'acide ($d + l$), pour la préparation de l'anhydride correspondant, l'acide (i) ne réagit pas : par distillation, on recueille, inaltérée la presque totalité de l'anhydride acétique mis en œuvre, et, si on poursuit la distillation sous pression réduite (20 mm.), on recueille quelques gouttes seulement de liquide passant vers 110° , constitué par de l'anhydride ($d + l$), facilement identifiable par sa transformation, par hydratation, en acide fusible à 112° . Au-dessus de 125° , distille un liquide huileux, cristallisant spontanément dans le ballon où on le recueille. Ce produit, séché sur plaque poreuse, à l'abri de l'humidité, fond vers 70° , il est soluble dans l'éther et dans l'eau en donnant une solution acide. Cette solution, neutralisée par du carbonate de magnésium, laisse déposer des cristaux caractéristiques de (i) dilactylate de magnésium, dont la composition a, d'ailleurs, été vérifiée par dosage de la magnésie et de l'hydratation. *Le produit distillable à 125° sous 20 mm. est donc l'acide (i) pur.*

De cette observation, découle un procédé commode pour débarrasser cet acide des traces d'isomères ($d + l$) qui l'accompagnent toujours, sans recourir à de nombreuses cristallisations.

On traite l'acide P. F. $60-65^{\circ}$, provenant de l'hydrolyse de l'amide (i), par son poids d'anhydride acétique, on chauffe 4 heures à l'ébullition dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, on chasse l'anhydride acétique, puis distille sous pression réduite ; on arrête l'opération quand une petite quantité de produit passant au-dessus de 110° a été recueillie

⁽¹⁾ La préparation de l'acide (i), à partir de son sel de magnésium, donne lieu aux mêmes remarques ; Jungfleisch avait indiqué pour cet acide P. F. $69^{\circ}-70^{\circ}$ [*C. R. Ac. Sc.*, 155 (1912), 799].

et quand le distillat cristallise par refroidissement. La substance qui reste dans le ballon se solidifie rapidement, on la reprend par l'éther, puis on ajoute un volume de benzène égal à celui d'éther. Par évaporation lente du benzène, l'acide (*i*) pur cristallise ; après séjour sur plaque poreuse et lavage au benzène, il est alors fusible à $72-73^{\circ}$ ⁽¹⁾. On doit le conserver à l'abri de l'humidité, car il est fort hygroscopique.

L'acide (*i*) dilactylique est, comme son isomère (*d + l*), soluble dans l'eau, les alcools éthylique et méthylique, faiblement dans le benzène.

Dosage acidimétrique. — 0 g. 162 exigent 19 cm³ 65 de soude *n*°10 en présence de phthaléine (P. M. calculé : 162,08) ; voir ci-dessous l'analyse des sels de Na et de K.

N'ayant pu obtenir l'anhydride (*i*) dilactylique par l'action de l'anhydride acétique, j'ai fait agir le chlorure de thionyle qui, comme on l'a dit, transforme l'acide (*d + l*) en un mélange d'anhydride et de chlorure. Ici encore, aucune réaction ne se produit, on ne constate aucun dégagement notable d'acide chlorhydrique ni de gaz sulfureux et, par distillation, on recueille le chlorure de thionyle inaltéré, puis l'acide (*i*) dilactylique non modifié.

Le chlorure de phosphoryle, par contre, réagit très vivement et à froid en donnant une masse noirâtre et goudronneuse qui ne fournit à la distillation que de l'éthanal et une substance d'odeur piquante, se décomposant rapidement en une masse brune avec dégagement d'acide chlorhydrique, et qui est vraisemblablement de l'oxychlorure

⁽¹⁾ L'élimination de l'acide (*d + l*) à l'état d'anhydride, par distillation de l'acide brut, préalablement traité par l'anhydride acétique, ne saurait constituer une méthode pratique pour en séparer les deux constituants. L'acide (*d + l*), formant environ les 5/6 du mélange, une grande partie de l'acide (*i*) est entraînée par l'anhydride (*d + l*) et le reste subit une forte décomposition, par suite de la température élevée à laquelle doit être porté le bain d'huile, pour une distillation fractionnée efficace.

d'éthylidène, car elle présente tous les caractères de ce corps que j'avais eu déjà l'occasion de préparer (voir p. 8).

Par pyrogénéation, l'acide (*i*) se comporte sensiblement de la même façon que son isomère; une faible quantité d'acide distillé inaltérée mais à côté d'une forte proportion d'eau, d'éthanal, d'oxyde de carbone, de gaz carbonique et d'hydrocarbures.

§ 2. — (*i*) DILACTYLATE D'ÉTHYLE

N'ayant pu préparer, ni l'anhydride, ni le chlorure de l'acide (*i*), on a dû procéder par estérification directe de l'acide.

Cette opération a été effectuée comme dans le cas des esters (*d* + *l*), rendement 50 o/o. Le (*i*) dilactylate d'éthyle a les caractéristiques suivantes :

$$n_D^{28,1} = 1,41892, \quad d_4^{28,1} = 1,0251, \quad R. M. : 53,72 \text{ (calculé : } 53,96),$$

$$E_{21} = 128^{\circ}5,$$

qui sont très voisines de celles de l'ester (*d* + *l*).

Traité par l'ammoniaque, il donne uniquement l'amide (*i*).

§ 3. — SELS DE L'ACIDE (*i*)

J'ai préparé les sels neutres de Na, K, et NH⁴.

(*i*) *dilactylate de sodium*. — C⁶H⁸O⁵Na², aiguilles cristallines se formant facilement dans les solutions aqueuses concentrées et ne subissant pas de perte de poids à 110°.

Analyse. — Subst. : 0,1916 ; SO⁴Na² : 0 g. 1507 ; Na : 0 g. 04278 ; Na o/o = 21,80 (calculé pour C⁶H⁸O⁵Na² : 22,33 o/o).

(*i*) *dilactylate neutre de potassium*. — C⁶H⁸O⁵K², cristallisant difficilement dans les solutions aqueuses concentrées.

Analyse. — Subst. : 0 g. 1987; SO^4K^2 : 0 g. 1405; K = 0 g. 0631; K o/o = 31,70 (calculé pour $\text{C}^6\text{H}^8\text{O}^5\text{K}^2$: 32,5 o/o).

(i) *dilactylate neutre d'ammonium.* — $\text{C}^6\text{H}^8\text{O}^5(\text{NH}^4)^2$, s'obtient à l'état d'une poudre amorphe lorsqu'on fait passer un courant de gaz ammoniac dans une solution éthérée d'acide (i) dilactylique. Il se transforme, par chauffage, en (d + l) dilactylimide, fait qui sera expliqué plus loin.

Analyse. — Dosage de NH^3 (Ronchèse). Subst. : 0 g. 244; HONa n/10, pour neutraliser en présence de phtaléine : 23 cm^3 7 + 1/30 : 24 cm^3 5; N = 0,0342; N o/o = 14,02 (calculé pour 14,28 o/o).

(i) *dilactylate de magnésium* $\text{C}^{16}\text{H}^{10}\text{O}^5\text{Mg} \cdot 3\text{OH}^2$. — J'ai préparé ce sel, après Jungfleisch, qui l'a décrit⁽¹⁾ (voir p. 5). Son hydratation est égale à celle des sels actifs et moitié de celle du sel racémique.

§ 4. — (i) DILACTYLDIAMIDE $\text{C}^6\text{H}^{12}\text{O}^3\text{N}^2$

J'ai exposé plus haut (chap. III) son mode d'extraction de l'amide brute. P. F. 136°. Soluble à 24 o/o (en poids de solution) dans l'eau à 25°, plus soluble dans les divers solvants que l'amide (d + l).

Comme les précédentes, cette amide, en solution aqueuse bouillante, dissout l'oxyde mercurique rouge, pour donner un dérivé mercurique, blanc, régénérant l'amide (i) sous l'action des acides. On a déjà indiqué (p. 36) que, par chauffage, la (i) dilactyldiamide conduit à la même imide que l'amide (d + l) c'est-à-dire à la (d + l) dilactylimide.

Mais la (i) dilactylamide commence à perdre de l'ammoniac à température beaucoup moins élevée que l'amide (d + l) : dès 180°, le dégagement est perceptible. A cette température les amides actives et (d + l) ne sont pas modifiées. Lorsqu'on chauffe ainsi la (i) dilactyldiamide, on retrouve,

(¹) *C. R. Ac. Sc.*, 155 (1912), 799.

si le chauffage n'a pas été prolongé jusqu'à ce que tout dégagement d'ammoniac ait cessé, un peu d'amide ($d + l$) à côté de l'imide. Il semble cependant difficile d'admettre, pour expliquer la transformation de la (i) amide en ($d + l$) imide, que l'amide (i) se transforme d'abord en ($d + l$), puisque, alors, l'élimination d'ammoniac ne devrait pas se produire avant 220° ou 225° . Il paraît donc plus vraisemblable de supposer, comme on l'a fait, pour l'imidification des amides actives, que le stade initial est la ($d + l$) imide, laquelle, en présence de l'ammoniac, redonnerait de petites quantités de l'amide correspondante.

§ 5. — (i) DILACTYLAMIDES SUBSTITUÉES

Le (i) dilactylanilide et le (i) dilactyltoluidide ont été déjà décrits (p. 20 et 21).

§ 6. — COMPARAISON DES DEUX ACIDES

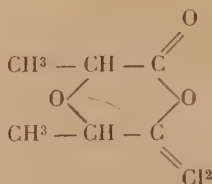
($d + l$) ET (i) DILACTYLIQUES DU POINT DE VUE CHIMIQUE

On résumera maintenant les faits essentiels qui ressortent de l'étude comparative des deux acides dilactyliques.

a) On peut passer par deux voies différentes des composés (i) aux composés ($d + l$) : par isomérisation sous l'influence des solutions alcalines concentrées (voir p. 18) et par la transformation de la (i) dilactyldiamide en imide. La transformation inverse n'a jamais été constatée.

b) La tendance à la cyclisation, est aussi bien différente pour les deux acides : l'acide ($d + l$) donne facilement l'anhydride, l'amide ($d + l$) l'imide mais les composés (i) correspondants n'ont pu être obtenus ; la même inaptitude à la cyclisation pourrait aussi être invoquée pour expliquer l'insuccès rencontré dans la préparation du chlorure de (i)

dilactyle, si on représente ce chlorure d'acide par la formule cyclique dissymétrique



analogue à celles admises (concurrément avec les formules symétriques) pour les chlorures des acides succinique et phtalique, par exemple.

Il semble donc que l'on pourrait conclure de ces faits d'ordre chimique que, dans l'acide (*i*), les deux groupes carboxyles se trouvent plus éloignés l'un de l'autre que dans les acides actifs, ou du moins dans une position moins favorable à la cyclisation.

§ 7. — REPRÉSENTATION DES DEUX ACIDES DILACTYLIQUES (¹)

Bien qu'il soit évidemment prématuré, à l'aide des seuls faits mentionnés plus haut, d'émettre une hypothèse définitive sur la configuration spatiale de ces acides, on peut suggérer, toutefois les représentations ci-dessous (²), qu'une étude, physique et chimique plus approfondie, pourra d'ailleurs conduire à modifier. Il est visible en effet que dans la représentation adoptée pour l'acide (*i*) : 1° les deux carboxyles sont en position aussi éloignée que possible l'une de l'autre.

(¹) Voir à propos de la configuration spatiale des acides tartriques, qui offrent un cas d'isomérisie analogue : AMADORI, *Gaz. Chim. ital.* [3], 61 (1931), 215.

(²) Ces représentations supposent les deux valences de l'oxygène, dans le prolongement l'une de l'autre; selon certains auteurs ces valences feraient un angle fini.

2^o que cette représentation donne par réflexion une image superposable à l'objet, après rotation de 180° autour d'un axe passant par O dans le plan du papier.

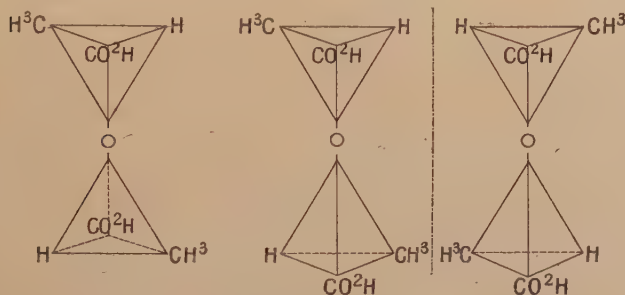


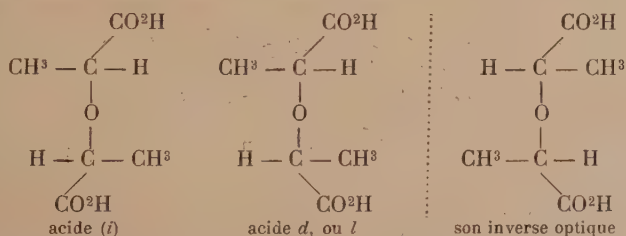
Fig. 12.

Acide (i)

Acide d (ou l)

Son inverse optique.

Si on veut représenter ces acides par une formule plane, en projection on pourrait donc si, on admet les configurations spatiales ci-dessus adopter les représentations suivantes :



En convenant que les traits obliques représentent des valences dirigées de part et d'autre du plan de la figure, lorsqu'ils sont parallèles, et des valences dirigées d'un même côté de ce plan, dans le cas contraire.

CONCLUSIONS

L'ensemble de ces recherches sur les acides dilactyliques peut être résumé ainsi :

J'ai repris la réaction de préparation du dilactylate d'éthyle, indiquée par Jungfleisch et Godchot, déterminé son rendement total et la proportion relative des deux esters obtenus. J'ai indiqué un procédé de séparation rapide des dérivés ($d + l$) et (i), basé sur la cristallisation fractionnée des deux amides dilactyliques.

Les acides ($d + l$) et (i) purs ont été obtenus ; j'ai préparé un certain nombre de dérivés nouveaux de ces acides et établi la constitution de deux autres déjà connus (l'anhydride et l'imide).

L'étude chimique des deux acides dilactyliques et de leurs dérivés a fait ressortir entre eux de remarquables différences : les dérivés (i) se transforment facilement en isomères ($d + l$) sans que l'inverse ait été constaté, enfin, les dérivés ($d + l$) manifestent une tendance à la cyclisation qui n'a pas été retrouvée pour les variétés (i).

J'ai préparé pour la première fois les acides optiquement actifs et certains de leurs dérivés. Ce résultat a été obtenu grâce à la découverte d'un cas nouveau — et extrêmement net — de dédoublement spontané, présenté par la dilactyldi-amide. A ce phénomène a été consacrée une étude assez détaillée, afin de pouvoir l'utiliser comme procédé commode de préparation des amides actives, en quantités importantes.

J'ai enfin établi les relations de signes existant entre les différents dérivés dilactyliques actifs ainsi qu'entre ces derniers et les acides lactiques actifs et ces résultats ont été rap-

TABLEAU DES COMPOSÉS ÉTUDIÉS

Noms	Formules	(d + l)	Actifs	(i)
Acides dilactyliques	$C^6H^{10}O^3$	+	+++ (71)	+
Dilactylates de Na	$C^6H^8O^3Na^2$	+++ (24)	+++ (73)	+++ (76)
Dilactylates de K	$C^6H^8O^3K^2$	+++ (28)		+++ (79)
Dilactylates de NH^4	$C^6H^8O^3(NH^4)^2$	+++ (29)		+++ (80)
Dilactylates de Mg	$C^6H^8O^3Mg^2$	+++ (29)		+++ (80)
Dilactylates d'éthyle	$C^6H^{10}O^3C^2H_5^2$	+++ (28)	+++ (73)	+++ (80)
Dilactylates de méthyle	$C^6H^8O^3(CH_3)^2$	+++ (28)	+++ (72)	+++ (79)
Anhydride dilactylique	$C^6H^8O^4$	+++ (25)	+++ (72)	inconnu
Chlorure de dilactylyle	$C^6H^8O^3Cl^2$	+++ (27)		inconnu
Dilactyldiamide	$C^6H^{12}O^3N^2$	+++ (29)	+++ (64)	+++ (80)
Dilactyldiamide hydratée.	$C^6H^{12}O^3N^2.OH^2$	+++ (31)		+++ (80)
Dilactyldiamide mercurique.	$C^6H^{10}O^3N^2Hg$	+++ (34)	+++ (70)	+++ (80)
Dilactyldimide.	$C^6H^8O^3N$	+++ (35)	inconnue	+++ (80)
Ses dérivés métalliques (Na, K, Ag, Cu)		+++ (37)		
Dilactylanilides.	$C^{12}H^{20}O^3N^2$	+++ (20)	+++ (39)	+++ (20)
Dilactyltoluides	$C^{30}H^{12}O^3N^3$	+++ (21)	+++ (40)	+++ (21)
Dilactylates de brucine			+++ (40)	+++ (21)
d dilactylate de strychnine			+++ (40)	+++ (21)
l dilactylate de strychnine	$(C^{24}H^{22}N^2O^2)^2C^6H^{10}O^3$			

N. B. — Le signe + indique les composés déjà connus et identifiés. Le signe ++ indique ceux déjà connus dont j'ai établi la constitution. Le signe +++ indique ceux que j'ai préparés ou séparés pour la première fois.

Les nombres entre parenthèses renvoient aux pages où les composés mentionnés sont décrits.

prochés de ceux antérieurement obtenus par Jungfleisch et Godchot au sujet des acides lactyllactiques et des dilactides actifs.

Certains de ces résultats expérimentaux pourront vraisemblablement être appliqués et généralisés pour les autres homologues de l'acide diglycolique dont l'étude chimique est encore peu avancée.

*(Faculté des Sciences de Montpellier,
Institut de Chimie).*

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	1
CHAPITRE I. — Résumé des travaux antérieurs	4
CHAPITRE II. — L'acide dilactylique brut	7
CHAPITRE III. — Résolution de l'acide dilactylique brut en ses constituants	12
CHAPITRE IV. — L'acide (<i>d</i> + <i>l</i>) et ses dérivés.	24
CHAPITRE V. — Les méthodes d'obtention des acides dilac- tyliques actifs	39
CHAPITRE VI. — Etude du dédoublement spontané de la (<i>d</i> + <i>l</i>) dilactyldiamide en solution aqueuse.	42
CHAPITRE VII. — Les acides dilactyliques actifs et leurs dérivés	64
CHAPITRE VIII. — L'acide (<i>i</i>) dilactylique et ses dérivés, comparaison des deux acides dilactyliques inactifs.	77
Conclusions	84
Tableau des composés étudiés	85

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Dichroïsme circulaire. Effet Cotton.

VU ET APPROUVÉ :

Montpellier, le 16 juillet 1934.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

MARCEL GODCHOT.

PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 16 juillet 1934.

Le Recteur de l'Académie,

TAILLIART.

